

Sub redacția  
I. TEODORESCU EXARCU

# FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI



EDITURA MEDICALĂ



Continuarea seriei de monografii dedicate fiziologiei normale și patologice, volumul „Fiziologia și fiziopatologia digestiei” cuprinde o amplă prezentare sintetică a cunoștințelor actuale într-un domeniu de importanță majoră pentru practica medicală.

Lucrarea redactată împreună cu un colectiv prestigios de specialiști gastroenterologi, este structurată în 3 părți, urmărind principalele etape ale procesului digestiv: etapa buco-faringo-esofagiană de pregătire fizică și de transport ale alimentelor, etapa gastrică de depozitare, continuare a modificărilor fizice și de început a transformărilor chimice și etapa intestinală de digestie propriu-zisă și de absorbție a constituenților alimentari.

Progresele recente în domeniul fiziologiei și fiziopatologiei digestiei și absorbției, sintetizate pe baza datelor din literatură și a experienței autorilor, furnizează premisele pentru înțelegerea mai profundă a patologiei și terapiei gastroenterologice.



LUCIAN BULIGESCU  
BENEDICT GHEORGHESCU  
IOAN PUȘCAȘ  
I. TEODORESCU EXARCU



LUCIAN BULIGESCU  
BENEDICT GHEORGHESCU  
IOAN PUȘCAȘ  
I. TEODORESCU EXARCU

EDITURA

FIZIOLOGIA  
ȘI  
FIZIOPATOLOGIA  
DIGESTIEI





DIGESTIEI  
FIZIOPATOLOGIA  
și  
FIZIOLOGIA  
I. TEODORESCU EXARCU  
IOAN PUȘCAȘ  
BENEDICT GHEORGHESCU  
LUCIAN BULIGESCU



**TABLA DE**  
**LUCIAN BULIGESCU**  
**BENEDICT GHEORGHESCU**  
**IOAN PUȘCAȘ**  
**I. TEODORESCU EXARCU**

# FIZIOLOGIA ȘI FIZIO- PATOLOGIA DIGESTIEI

Abrevieri — 17

INTRODUCERE — 18

## ETAPA BUCO-FARINGO-ESOFAGIANĂ

MASTICAȚIA (I. Teodorescu Exarcu) — 29

Ciclurile masticației — 31

Reglarea masticației — 31

Reflexul rotativ de ridicare a mandibulei — 33

Reflexul de cohezare a mandibulei — 33

Tensiuni și poziția mandibulei — 42

Dentura și ocluzia dentară normală — 43

FIZIOPATOLOGIA MASTICAȚIEI (I. Teodorescu Exarcu) — 53

SECRETIA SALIVARĂ (I. Teodorescu Exarcu) — 56

Anatomia funcțională a glandelor salivare — 57

Vascularizația glandelor salivare — 60

Inervația vegetativă a glandelor salivare — 60

Compoziția și mecanismele secreției salivare — 60

Reglarea secreției salivare — 70

Reflexele necondiționate salivare — 71

Reflexele condiționate salivare — 75

Aciuni hormonale asupra glandelor salivare — 75

FIZIOPATOLOGIA SECRETIEI SALIVARE (I. Teodorescu Exarcu) — 78

Modificări cantitative — 78

Hipersecreția salivară — 78

Hiposecreția salivară — 78

## ETAPA GASTRICĂ A DIGESTIEI

STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE STOMACULUI (I. Pușcaș) — 129

Anatomia funcțională a stomacului — 130

Compoziția și mecanismele secreției sucului gastric — 145

Proprietățile fizico-chimice ale sucului gastric — 146

Modificări cantitative — 80

DEGLUTIȚIA

Etapa bucală

Etapa faringiană

Funcțiunea faringo-esofagiană — 85

Etapa esofagiană — 85

Segmentul terminal al esofagului — 88

Conținutul la sugar și copil — 91

Reglarea deglutiției — 93

Receptori (mecanici, chimici și termoreceptori) — 95

Centrul deglutiției — 96

Impulsuri eferente — 96

FIZIOPATOLOGIA DEGLUTIȚIEI (I. Teodorescu Exarcu) — 103

Tulburările etapei buco-faringiene a deglutiției — 103

Etapa bucală a deglutiției — 105

Etapa faringiană a deglutiției — 106

Disfuncția sfincterului superior al esofagului — 106

Tulburările etapei esofagiene a deglutiției — 107

Disfuncțiile esofagiene de cauză mecanică — 107

Disfuncțiile esofagiene de cauză dinamice — 109

Refluxul gastro-esofagian — 118

Refluxul gastro-esofagian idiopatic — 121

Refluxul gastro-esofagian secundar — 122

1982

Bariera mucoasei gastrice și reabsorbția ionilor de hidrogen — 162

Bariera mucoasei gastrice la  $H^+$  — 162

Bariera mucoasei gastrice la  $Na^+$  și  $K^+$  — 164

Factori care influențează bariera mucoasei gastrice — 164

**EDITURA MEDICALĂ**  
**BUCUREȘTI**



FIZIOLOGIA

LUCIAN BULIGESCU  
BENEDICT GHEORGHESCU  
IOAN PUȘCAȘ  
I. TEODORESCU EXARCU

și

Coperta și supracoperta  
ADRIAN CONSTANTINESCU

FIZIO-  
PATOLOGIA

DIGESTIEI

FIZIOLOGIA 1985

FIZIO-PATOLOGIA

STIEI

EDITURA MEDICALA  
BUCUREȘTI



## TABLA DE MATERII

Abrevieri — 17

INTRODUCERE — 19

### ETAPA BUCO-FARINGO-ESOFAGIANĂ A DIGESTIEI

MASTICAȚIA (I. Teodorescu Exarcu) — 29

Ciclurile masticăției — 31

Reglarea masticăției — 34

Reflexul miotatic de ridicare a mandibulei — 35

Reflexul de coborîre a mandibulei — 39

Tonusul și postura mandibulei — 42

Dentiția și ocluzia dentară normală — 46

FIZIOPATOLOGIA MASTICAȚIEI (I. Teodorescu Exarcu) — 53

SECREȚIA SALIVARĂ (I. Teodorescu Exarcu) — 56

Anatomia funcțională a glandelor salivare — 57

Vascularizația glandelor salivare — 60

Inervația vegetativă a glandelor salivare — 60

Compoziția și mecanismele secreției salivare — 60

Reglarea secreției salivare — 70

Reflexele necondiționate salivare — 71

Reflexele condiționate salivare — 75

Ațiuni hormonale asupra glandelor salivare — 76

FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI SALIVARE (I. Teodorescu Exarcu) — 78

Modificări cantitative — 78

Hipersecreția salivară — 78

Hiposecreția salivară — 79

### ETAPA GASTRICĂ A DIGESTIEI

STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE STOMACULUI (I. Pușcaș) — 129

Anatomia funcțională a stomacului — 130

Compoziția și mecanismele secreției sucului gastric — 145

Proprietățile fizico-chimice ale sucului gastric — 148

Modificări calitative — 80

DEGLUTIȚIA (I. Teodorescu Exarcu) — 83

Etapa bucală — 83

Etapa faringiană — 83

Joncțiunea faringo-esofagiană — 85

Etapa esofagiană — 86

Segmentul terminal al esofagului — 88

Deglutiția la sugar și copii — 91

Reglarea deglutiției — 93

Receptorii (mecano-chemo și termoreceptori) — 93

Centrul deglutiției — 94

Impulsuri eferente — 96

FIZIOPATOLOGIA DEGLUTIȚIEI (I. Teodorescu Exarcu) — 105

Tulburările etapei buco-faringiene a deglutiției — 105

Etapa bucală a deglutiției — 105

Etapa faringiană a deglutiției — 106

Disfuncția sfinterului superior al esofagului — 106

Tulburările etapei esofagiene a deglutiției — 107

Disfuncțiile esofagiene de cauză mecanică — 107

Disfuncțiile esofagiene de cauză dinamică — 109

Refluxul gastro-esofagian — 118

Refluxul gastro-esofagian idiopatic — 121

Refluxul gastro-esofagian secundar — 122

Bariera mucoasei gastrice și retrodifuziunea ionilor de hidrogen — 162

Bariera mucoasei gastrice la  $H^+$  — 162

Bariera mucoasei gastrice la  $Na^+$  și  $K^+$  — 164

Substanțe care influențează bariera mucoasei gastrice — 164



Bariera mucoasei gastrice și implicațiile ei în patogenia și terapia gastritelor și a ulcerului — 165

**Motricitatea gastrică** — 167

Fenomene mecanice și electrice — 167

**Rolul stomacului în digestie și absorbție** — 178

**Reglarea funcțiilor gastrice** — 180

Fazele secreției gastrice — 182

Reglarea motricității gastrice — 194

Principalii agenți umorali care reglează secreția și motilitatea gastrică — 201

## FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR

**STOMACULUI (I. Pușcaș)** — 252

**Fiziopatologia gastritelor acute** — 252

Etiologia gastritelor acute — 252

Morfopatologia gastritelor acute — 253

Patogenia gastritelor acute — 253

Mecanismele de acțiune ale unor factori etiologici — 255

Modificările funcționale gastrice în cadrul gastritelor acute — 258

**Fiziopatologia gastritelor cronice** — 259

Etiologia gastritelor cronice — 260

Morfopatologia gastritelor cronice — 261

Relația topografică dintre gastrita fundică și cea antrală — 264

Cinetica celulară a epitelului gastric în gastrita cronică — 266

Funcția secretorie în gastritele cronice — 267

Funcția motorie în gastritele cronice — 269

Modificările imunologice în gastritele cronice — 271

Considerații genetice — 273

## ETAPA INTESTINALĂ A DIGESTIEI

**SECRETIA BILIARĂ (L. Buligescu)** — 385

**Anatomia funcțională a ficatului și căilor biliare** — 385

Hepatocitul — 386

Acinii hepatici — 393

Sinusoidul hepatic — 395

Sistemul biliar — 398

**Secreția și compoziția bilei** — 403

Compoziția bilei — 403

Elaborarea bilei — 407

Reglarea secreției biliare — 411

Relația gastritei cronice atrofice cu alte boli — 274

**Fiziopatologia ulcerelor gastro-duodenale** — 277

**Etiopatogenia ulcerului gastric** — 279

Considerente morfopatologice — 279

Tulburările funcționale în ulcerul gastric — 280

Conceptii patogenice — 286

**Etiopatogenia ulcerului duodenal** — 292

Factorii de agresiune — 292

Factorii de apărare — 303

Ipoteza activării enzimatiche prelungite, în patogenia ulcerului gastroduodenal — 304

**Fiziopatologia ulcerului hepatogen** — 306

Patogenia ulcerului hepatogen — 307

**Fiziopatologia secreției gastrinei** — 311

Hipergastrinemii cu hiperaciditate — 311

Hipergastrinemii cu hipoaciditate — 322

Valoarea clinică a testelor secretorii și utilizarea gastrinei în scop diagnostic — 324

**Fiziopatologia motricității gastrice** — 326

Tonusul gastric — 326

Peristaltismul gastric — 328

Refluxul duodeno-piloric — 330

Vărsăturile — 332

**Fiziopatologia stomacului operat** — 338

Modificările morfofuncționale induse de intervențiile chirurgicale gastro-duodenale — 339

Complicațiile după intervenții chirurgicale gastro-duodenale — 349

**Importanța stomacului pentru digestie și absorbție** — 374

Gastrectomia totală — 375

Gastrita atrofică profundă — 376

Vagotomiile — 377

Gastrectomiile parțiale — 378

Evacuarea bilei — 412

Reglarea evacuării bilei — 414

**FIZIOPATOLOGIA SECRETIEI BILIARE (L. Buligescu)** — 416

**Fiziopatologia colestatelor** — 417

Colestaza extrahepatică — 419

Colestaza intrahepatică — 420

**Fiziopatologia litiazei biliare** — 424

Patogenia litiazei biliare — 425

**Fiziopatologia diskineziilor biliare** — 433



## **Fiziopatologia inflamațiilor biliare — 434**

Colecistita acută — 434

Colecistitele cronice — 435

Colecistozele — 436

## **Importanța bilei pentru digestie și absorbție — 438**

## **SECREȚIA PANCREATICĂ (L. Buligescu) — 440**

### **Anatomia funcțională a pancreasului — 440**

Pancreasul exocrin — 441

Pancreasul endocrin — 442

Canalele excretorii — 443

Vascularizația pancreasului — 443

Colectoarele limfatice — 444

Inervația pancreasului — 444

### **Compoziția și mecanismele secreției sucului pancreatic — 444**

Compoziția electrolitică — 445

Conținutul proteic — 445

Mecanismele secreției pancreatice — 449

Reglarea secreției pancreatice — 452

Fazele secreției pancreatice — 463

## **FIZIOPATOLOGIA FUNCȚIEI SECRETO- RII A PANCREASULUI EXOCRIN (L. Buligescu) — 466**

### **Tulburările secreției sucului pancreatic — 467**

Rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză — 467

Vagotomia tronculară — 467

Pancreatita acută — 468

Pancreatita cronică — 475

Mucoviscidoza (fibroza chistică a pancreasului) — 479

### **Tulburările excreției sucului pancreatic — 481**

Litiază pancreatică — 481

Tumorele pancreatice — 481

### **Importanța pancreasului pentru digestie și absorbție — 487**

INTESTINUL (B. Gheorghescu) — 490

Intestinul subțire — 491

### **Anatomia funcțională a intestinului subțire — 491**

Structura intestinului subțire — 492

Cinetica reînnoirii epitelului intestinal — 501

Vascularizația intestinului subțire — 503

Inervația intestinului subțire — 504

## **Fiziologia intestinului subțire — 506**

Funcția secretorie a intestinului subțire — 507

Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului subțire — 508

Funcția motorie a intestinului subțire — 550

Funcția de apărare a intestinului — 559

Reglarea funcțiilor intestinului subțire (I. Teodorescu Exarcu) — 562

Secreția intestinală — 563

Motilitatea intestinală — 566

Digestia și absorbția intestinală — 570

Hormonii gastro-intestinali (I. Teodorescu Exarcu — L. Buligescu) — 572

Substanța P — 577

Neurotensina — 578

Poli-peptidul intestinal vasoactiv — 579

Peptidul gastric inhibitor — 580

Poli-peptidul pancreatic — 583

Motilina — 584

Bombesina — 586

Somatostatina — 588

ACTH și endorfinile — 594

Glucagonul intestinal — 595

## **Fiziopatologia sindromului de malabsorbție de etiologie digestivă (B. Gheorghescu) — 598**

Clasificarea etiopatogenetică a SMED — 599

Mecanisme majore ale SMED — 603

Expresia clinică a mecanismelor SMED — 619

## **Fiziopatologia hormonilor gastro-intestinali (I. Teodorescu Exarcu) — 630**

Hormonii gastro-intestinali și patologia digestivă — 636

## **Importanța intestinului subțire pentru digestie și absorbție (I. Teodorescu Exarcu) — 641**

Rezecțiile intestinale — 642

Scurtcircuitul jejuno-ileal — 649

Intestinul gros — 653

## **Anatomia funcțională a intestinului gros (I. Teodorescu Exarcu) — 653**

Structura intestinului gros — 653

Vascularizația intestinului gros — 655

Inervația intestinului gros — 656

## **Fiziologia intestinului gros (I. Teodorescu Exarcu) — 658**



Funcția de transport hidro-electrolitic a intestinului gros — 658

Funcțiile de digestie și absorbție în intestinul gros — 661

Funcția secretorie a intestinului gros — 663

Funcția motorie a intestinului gros — 664

Materiile fecale — 673

Gazele intestinale — 676

Flora intestinală — 679

**Reglarea funcțiilor intestinului gros (I. Teodorescu Exarcu) — 685**

Funcția motorie a colonului — 685

Funcția secretorie a colonului — 686

STOMACUL

Funcția de transport hidro-electrolitic a stomacului — 678

Funcțiile de digestie și absorbție în stomacul — 679

Funcția secretorie a stomacului — 680

Funcția motorie a stomacului — 681

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 682

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 683

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 684

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 685

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 686

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 687

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 688

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 689

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 690

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 691

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 692

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 693

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 694

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 695

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 696

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 697

Funcția de reglare a funcțiilor stomacului — 698

Funcția de transfer a lichidelor electrolitice — 686

Defecația — 687

**Fiziopatologia constipațiilor (B. Gheorghescu) — 690**

Etiopatogenia constipațiilor — 691

Clasificarea etiologică a constipațiilor — 697

**Importanța intestinului gros pentru digestie și absorbție (I. Teodorescu Exarcu) — 697**

Colectomia totală — 697

Hemicolectomiile drepte și stîngi — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700

Colostomiile — 700



## CONTENTS

Abbreviations — 17

INTRODUCTION — 19

### THE BUCCO-PHARYNGO-ESOPHAGEAL STAGE OF DIGESTION

MASTICATION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 29

The Cycles of Mastication — 31

The Regulation of Mastication — 34

Myotatic Raising Reflex of the Mandibula — 35

Lowering Reflex of the Mandibula — 39

Tonus and Posture of the Mandibula — 42

Dentition and Normal Occlusion of the Teeth — 46

THE PATHOPHYSIOLOGY OF MASTICATION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 53

SALIVARY SECRETION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 56

Functional Anatomy of the Salivary Gland — 57

Vascularization of the Salivary Glands — 60

Autonomic Innervation of the Salivary Glands — 60

Composition and Mechanisms of salivary Secretion — 60

The Regulation of Salivary Secretion — 70

Unconditioned Salivary Reflexes — 71

Conditioned Salivary Reflexes — 75

Hormonal Action on the Salivary Glands — 76

THE PATHOPHYSIOLOGY OF SALIVARY SECRETION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 78

Quantitative Changes — 78

Salivary Hypersecretion — 78

Salivary Hyposecretion — 79

Qualitative Changes — 80

DEGLUTITION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 83

The Buccal Stage — 83

The Pharyngeal Stage — 83

The Pharyngo-Esophageal Junction — 85

The Esophageal Stage — 86

The End Segment of the Esophagus — 88

Deglutition in Infants and Children — 91

The Regulation of Deglutition — 93

Receptors (Mechano-, Chemo- and Thermoreceptors) — 93

The Center of Deglutition — 94

Efferent Impulses — 96

THE PATHOPHYSIOLOGY OF DEGLUTITION (*I. Teodorescu Exarcu*) — 105

Disorders of the Bucco-Pharyngeal Stage of Deglutition — 105

The Buccal Stage of Deglutition — 105

The Pharyngeal Stage of Deglutition — 106

Dysfunction of the Upper Sphincter of the Esophagus — 106

Disorders in the Esophageal Stage of Deglutition — 107

Mechanical Esophageal Dysfunctions — 107

Dynamic Esophageal Dysfunctions — 109

Gastroesophageal Reflux — 118

Idiopathic Gastroesophageal Reflux — 121

Secondary Gastroesophageal Reflux — 122

### THE GASTRIC STAGE OF DIGESTION

THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE STOMACH (*I. Pușcas*) — 129

The Functional Anatomy of the Stomach — 130

Composition and Mechanism of Gastric Juice Secretion — 145

The Physico-Chemical Properties of the Gastric Juice — 148

The Gastric Mucosa Barrier and Retrodiffusion of Hydrogen Ions — 162

Gastric Mucosa Barrier to  $H^+$  — 162

Gastric Mucosa Barrier to  $Na^+$  and  $K^+$  — 164



- Substances that Influence the Gastric Mucosa Barrier** — 164
- Gastric Mucosa Barrier and Its Implications in the Pathogenesis and the Treatment of Gastritis and Ulcer** — 165
- Gastric Motricity** — 167
- Mechanical and Electrical Phenomena** — 167
- The Role of the Stomach in Digestion and Absorption** — 178
- Regulation of the Gastric Functions** — 180
- The Phases of Gastric Secretion** — 182
- The Regulation of Gastric Motricity** — 194
- The Principal Humoral Agents that Regulate Gastric Secretion and Motility** — 201
- PATHOPHYSIOLOGY OF STOMACH DISEASES (I. Puşcaş)** — 252
- The Pathophysiology of Acute Gastritis** — 252
- The Aetiology of Acute Gastritis** — 252
- The Pathogenesis of Acute Gastritis** — 253
- The Mechanism of Action of Some Aetiological Factors** — 255
- Gastric Functional Alterations in Acute Gastritis** — 258
- The Pathophysiology of Chronic Gastritis** — 259
- The Aetiology of Chronic Gastritis** — 260
- The Pathomorphology of Chronic Gastritis** — 261
- Topographical Relationship between Gastritis of the Fundus and Antrum** — 264
- Cellular Kinetics of the Gastric Epithelium in Chronic Gastritis** — 266
- The Secretory Function in Chronic Gastritis** — 267
- The Motor Function in Chronic Gastritis** — 269
- Immunological Changes in Chronic Gastritis** — 271
- Genetic Considerations** — 273
- The Relationship of Chronic Atrophic Gastritis with Other Diseases** — 274
- The Pathophysiology of Gastroduodenal Ulcer** — 277
- The Aetiopathogenesis of Gastric Ulcer** — 279
- Pathomorphological Considerations** — 279
- Functional Disorders in Gastric Ulcer** — 280
- Pathogenetic Concepts** — 286
- The Aetiopathogenesis of Duodenal Ulcer** — 292
- Aggression Factors** — 292
- Defence Factors** — 303
- The Hypothesis of Prolonged Enzymatic Activation in the Pathogenesis of Gastroduodenal Ulcer** — 304
- The Pathophysiology of Hepatogenic Ulcer** — 306
- The Pathogenesis of Hepatogenic Ulcer** — 307
- The Pathophysiology of Gastrin Secretion** — 311
- Hypergastrinemia with Hyperacidity** — 311
- Hypergastrinemia with Hypoacidity** — 322
- The Clinical Value of Secretion Tests and the Utilization of Gastrin for Diagnostic Purposes** — 324
- The Pathophysiology of Gastric Motricity** — 326
- Gastric Tonus** — 326
- Gastric Peristaltis** — 328
- Duodenopyloric Reflux** — 330
- Vomiting** — 332
- Pathophysiology of the Operated Stomach** — 338
- Morphofunctional alterations Induced by Gastroduodenal Surgery** — 339
- Complications after Gastroduodenal Surgery** — 349
- Importance of the Stomach for Digestion and Absorption** — 374
- Total Gastrectomy** — 375
- Atrophic Gastritis** — 376
- Vagotomies** — 377
- Partial Gastrectomy** — 378

## THE INTESTINAL STAGE OF DIGESTION

- BILIARY SECRETION (L. Buligescu)** — 385
- Functional Anatomy of the Liver and Bile Ducts** — 385
- The Liver Cell** — 386
- Hepatic Acini** — 393
- Hepatic Sinusoid** — 395
- The Biliary System** — 398
- Secretion and Composition of the Bile** — 403
- Composition of the Bile** — 403
- Production of the Bile** — 407



- The Regulation of Biliary Secretion — 411  
 Discharge of the Bile — 412  
 The Regulation of Bile Discharge — 414
- THE PATHOPHYSIOLOGY OF BILE SECRETION** (*L. Buligescu*) — 416
- The Pathophysiology of Bile Stasis** — 417  
 Extrahepatic Bile Stasis — 419  
 Intrahepatic Bile Stasis — 420
- The Pathophysiology of Biliary Lithiasis** — 424  
 The Pathogenesis of Biliary Lithiasis — 425
- The Pathophysiology of Biliary Dyskinesia** — 433
- The Pathophysiology of Biliary Inflammation** — 434  
 Acute Cholecystitis — 434  
 Chronic Cholecystitis — 435  
 Cholelithiasis — 436
- Importance of the Bile for Digestion and Absorption** — 438
- PANCREATIC SECRETION** (*L. Buligescu*) — 440
- Functional Anatomy of the Pancreas** — 440  
 The Exocrine Pancreas — 441  
 The Endocrine Pancreas — 442  
 Excretory Ducts — 443  
 Vascularization of the Pancreas — 443  
 Common Lymph Trunk — 444  
 Innervation of the Pancreas — 444
- Composition and Mechanism of Pancreatic Juice Secretion** — 444  
 Electrolytic Composition — 445  
 Protein Content — 445  
 The Mechanisms of Pancreatic Secretion — 449
- The Regulation of Pancreatic Secretion** — 452  
 The Phases of Pancreatic Secretion — 463
- PATHOPHYSIOLOGY OF THE SECRETORY FUNCTION OF THE EXOCRINE PANCREAS** (*L. Buligescu*) — 466
- Disorders in the Secretion of Pancreatic Juice** — 467  
 Gastric Resection with Gastroenteroanastomosis — 467  
 Truncal Vagotomy — 467  
 Acute Pancreatitis — 468  
 Chronic Pancreatitis — 475
- Mucoviscidosis (Cystic Fibrosis of the Pancreas)** — 479
- Disorders in the Excretion of Pancreatic Juice** — 481  
 Pancreatic Lithiasis — 481  
 Pancreatic Tumours — 481
- Importance of the Pancreas for Digestion and Absorption** — 487
- THE INTESTINE** (*B. Gheorghescu*) — 490
- The Small Intestine** — 491
- Functional Anatomy of the Small Intestine** — 491  
 The structure of the Small Intestine — 492  
 Kinetics of Intestinal Epithelium Renewal — 501  
 Vascularization of the Small Intestine — 503  
 Innervation of the Small Intestine — 504
- Physiology of the Small Intestine** — 506  
 Secretory Function of the Small Intestine — 507  
 Digestion and Absorption Functions of the Small Intestine — 508  
 Motor Function of the Small Intestine — 550  
 Defence Function of the Intestine — 559
- Regulation of the Functions of the Small Intestine** (*I. Teodorescu Exarcu*) — 562  
 Intestinal Secretion — 563  
 Intestinal Motility — 566  
 Intestinal Digestion and Absorption — 570
- Gastro-Intestinal Hormones** (*I. Teodorescu Exarcu, L. Buligescu*) — 572  
 P. Substance — 577  
 Neurotensin — 578  
 Vasoactive Intestinal Polypeptide — 579  
 Inhibitory Gastric Peptide — 580  
 Pancreatic Polypeptide — 583  
 Motiline — 584  
 Bombesina — 586  
 Somatostatin — 588  
 ACTH and Endorphins — 594  
 Intestinal Glucagon — 595
- Pathophysiology of the Malassimilation Syndrome of Digestive Aetiology** (*B. Gheorghescu*) — 598  
 Aetiopathogenic Classification of the Malassimilation Syndrome — 599  
 Major Mechanisms of the Malassimilation Syndrome — 603  
 Clinical Expression of the Malassimilation Syndrome Mechanisms — 619



**The Pathophysiology of Gastrointestinal Hormones (I. Teodorescu Exarcu) — 630**  
**Gastrointestinal Hormones and Digestive Pathology — 636**

**Importance of the Small Intestine for Digestion and Absorption (I. Teodorescu Exarcu) — 641**

**Intestinal Resection — 642**

**Jejunoileal By-pass — 649**

**The Large Intestine — 653**

**Functional Anatomy of the Large Intestine (I. Teodorescu Exarcu) — 653**

**The Structure of the Large Intestine — 653**

**Vascularization of the Large Intestine — 655**

**Innervation of the Large Intestine — 656**

**Physiology of the Large Intestine (I. Teodorescu Exarcu) — 658**

**Hydroelectrolytic Transport Function of the Large Intestine — 658**

**Digestion and Absorption Functions of the Large Intestine — 661**

**Secretory Function of the Large Intestine — 663**

**Motor Function of the Large Intestine — 664**

**Faeces — 673**

**Intestinal Gases — 676**

**Intestinal Flora — 679**

**Regulation of the Large Intestine Functions (I. Teodorescu Exarcu) — 685**

**Motor Function of the Colon — 685**

**Secretory Function of the Colon — 686**

**Transfer Function of Electrolytic Fluids — 686**

**Defecation — 687**

**The Pathophysiology of Constipation (B. Gheorghescu) — 690**

**The Aetiopathogenesis of Constipation — 691**

**The Aetiological Classification of Constipation — 697**

**Importance of the Large Intestine for Digestion and Absorption (I. Teodorescu Exarcu) — 697**

**Total Colectomy — 697**

**Right and Left Hemicolectomy — 700**

**Colostomy — 700**



## СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения — 17

ВВЕДЕНИЕ — 19

### РОТО-ГЛОТОЧНО-ПИЩЕВОДНЫЙ ЭТАП ПИЩЕВАРЕНИЯ

МАСТИКАЦИЯ (И. Теодореску Эксарку)  
— 29

Циклы мастикации — 31

Регулирование мастикации — 34

Миотатический рефлекс поднятия мандибулы — 35

Рефлекс спуска мандибулы — 39

Тонус и позиция мандибулы — 42

Зубная система и нормальная зубная окклюзия — 46

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МАСТИКАЦИИ  
(И. Теодореску Эксарку) — 53

ОТДЕЛЕНИЕ СЛЮНЫ (И. Теодореску Эксарку) — 56

Функциональная анатомия слюнной железы — 57

Васкуляризация слюнных желез — 60

Вегетативная иннервация слюнных желез — 60

Состав и механизмы отделения слюны — 60

Регулирование отделения слюны — 70

Слюнные безусловные рефлексы — 71

Слюнные условные рефлексы — 75

Воздействие тормозов на слюнные железы — 76

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЕНИЯ  
СЛЮНЫ (И. Теодореску Эксарку)  
— 78

Количественные изменения — 78

Гиперсекреция слюны — 78

Гипосекреция слюны — 79

Качественные изменения — 80

ГЛОТАНИЕ (И. Теодореску Эксарку)  
— 83

Ротовой этап — 83

Глоточный этап — 83

Глото-пищеводное соединение — 85

Этап пищевода — 86

Терминальный сегмент пищевода — 88

Глотание у новорожденного и у детей — 91

Регулирование глотания — 93

Рецепторы (механо-, хемо- и терморецепторы) — 93

Центр глотания — 94

Эфферентные импульсы — 96

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЛОТАНИЯ  
(И. Теодореску Эксарку) — 105

Нарушения рото-глоточного этапа глотания — 105

Ротовой этап глотания — 105

Глоточный этап глотания — 106

Нарушение функции верхнего сфинктера пищевода — 106

Нарушения пищеводного этапа глотания — 107

Пищеводные дисфункции механической природы — 107

Пищеводные дисфункции динамической природы — 109

Желудочно-пищеводный рефлюкс — 118

Идиопатический желудочно-пищеводный рефлюкс — 121

Вторичный желудочно-идиопатический рефлюкс — 122

### ЖЕЛУДОЧНЫЙ ЭТАП ПИЩЕВАРЕНИЯ

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА  
(И. Пушкаш) — 129

Функциональная анатомия желудка — 130

Состав и механизмы выделения желудочного сока — 145

Физико-химические свойства желудочного сока — 148

Барьер слизистой желудка и ретроdiffузия ионов водорода — 162

Барьер слизистой желудка для  $H^+$  — 162

Барьер слизистой желудка для  $Na^+$  и  $K^+$  — 164

Вещества, оказывающие влияние на барьер слизистой желудка — 164



Барьер слизистой желудка и ее значение в патогенезе и терапии гастритов и язвы желудка — 165

Гастрическая моторичность — 167

Механические и электрические явления — 167

Роль желудка в пищеварении и абсорбции — 178

Регулирование гастрических функций — 180

Стадии секреции желудка — 182

Регулирование моторичности желудка — 194

Основные гуморальные агенты, регулирующие секрецию и подвижность желудка — 201

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА (И. Пушкаш) — 252**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ГАСТРИТОВ — 252**

Этиология острых гастритов — 252

Морфопатология острых гастритов — 253

Патогенез острых гастритов — 253

Механизмы воздействия некоторых этиологических факторов — 255

Функциональные изменения желудка при острых гастритах — 258

**Патофизиология хронических гастритов — 259**

Этиология хронических гастритов — 260

Морфопатология хронических гастритов — 261

Топографическое соотношение между фундальным и антральным гастритами — 264

Клеточная кинетика эпителия желудка при хроническом гастрите — 266

Секреторная функция при хронических гастритах — 267

Моторная функция при хронических гастритах — 269

Иммунологические изменения при хронических гастритах — 271

Соображения в связи с генетикой — 273

Связи атрофического хронического гастрита с другими заболеваниями — 274

**Патофизиология язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — 277**

Этиопатогенез язвы желудка — 279

Соображения в связи с морфопатологией — 279

Функциональные нарушения при язве желудка — 280

Концепции о патогенезе — 286

Этиопатогенез язвы двенадцатиперстной кишки — 292

Факторы агрессии — 292

Факторы защиты — 303

Гипотеза продленной энзиматической активации в патологии гастродуоденальной язвы — 304

**Патофизиология гепатогенной язвы — 306**

Патогенез гепатогенной язвы — 307

**Патофизиология гастриновой секреции — 311**

Гипергастринемия с повышенной кислотностью — 311

Гипергастринемия с пониженной кислотностью — 322

Клиническое значение секреторных тестирований и применение гастрина для установления диагноза — 324

**Патофизиология гастрической моторичности — 326**

Гастрический тонус — 326

Гастрический перистальтизм — 328

Пилоро-дуоденальный рефлюкс — 330

Рвоты — 332

**Патофизиология оперированного желудка — 338**

Морфофункциональные изменения, возникшие вследствие гастро-дуоденальных хирургических вмешательств — 339

Осложнения после гастро-дуоденальных хирургических вмешательств — 349

**Значение желудка в пищеварении и абсорбции — 374**

Тотальная гастректомия — 375

Глубокий атрофический гастрит — 376

Ваготомия — 377

Частичные гастректомии — 378

## КИШЕЧНЫЙ ЭТАП ПИЩЕВАРЕНИЯ

**СЕКРЕЦИЯ ЖЕЛЧИ (Л. Булиджеску) — 385**

**Функциональная анатомия печени и желчных протоков — 385**

Гепатоцит — 386

Ацинусы печени — 393

**Синусоид печени — 395**

Система желчных протоков — 398

**Секреция и состав желчи — 403**

Состав желчи — 403

Выработка желчи — 407



- Регулирование секретий желчи — 411  
Выделение желчи — 412  
Регулирование выделения желчи — 414
- ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЧИ (И. Булиджеску) — 416**  
Патофизиология холестаза — 417  
Внепеченочный холестаз — 419  
Внутрипеченочный холестаз — 420
- Патофизиология желчно-каменной болезни — 424  
Патогенез желчно-каменной болезни — 425  
Патофизиология дискинезии желчных путей — 433  
Патофизиология воспалений желчных путей — 434  
Острый холецистит — 434  
Хронические холециститы — 435  
Холецистозы — 436  
Значение желчи для пищеварения и абсорбции — 438
- ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ (Л. Булиджеску) — 440**  
Функциональная анатомия поджелудочной железы — 440  
Экзокринная поджелудочная железа — 441  
Эндокринная поджелудочная железа — 442  
Экскреторные каналы — 443  
Васкуляризация поджелудочной железы — 443  
Лимфатические коллекторы — 444  
Иннервация поджелудочной железы — 444  
Состав и механизмы секреции панкреатического сока — 444  
Электролитический состав — 445  
Содержание протеннов — 445  
Механизмы панкреатической секреции — 449  
Регулирование панкреатической секреции — 452  
Стадии панкреатической секреции — 463
- ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭКЗОКРИННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Л. Булиджеску) — 466**  
Нарушения секреции панкреатического сока — 467  
Резекция желудка с гастроэнтероанастомозом — 467  
Тронкулярная ваготомия — 467  
Острый панкреатит — 468  
Хронический панкреатит — 475
- Муковисцидоз (кистозидный фиброз поджелудочной железы) — 479  
Нарушения секреции панкреатического сока — 481  
Панкреатический литиаз — 481  
Панкреатические опухоли — 481  
Значение поджелудочной железы для пищеварения и абсорбции — 487
- КИШЕЧНИК (Б. Георгеску) — 490**  
ТОНКАЯ КИШКА — 491  
Функциональная анатомия тонкой кишки — 491  
Структура тонкой кишки — 492  
Кинетика обновления кишечного эпителия — 501  
Васкуляризация тонкой кишки — 503  
Иннервация тонкой кишки — 504  
Физиология тонкой кишки — 506  
Секреторная функция тонкой кишки — 507  
Функции пищеварения и абсорбции тонкой кишки — 508  
Моторная функция тонкой кишки — 550  
Защитная функция тонкой кишки — 559  
Регулирование функций тонкой кишки (И. Теодореску Эксарку) — 562  
Секреция кишки — 563  
Подвижность кишки — 566  
Кишечное пищеварение и кишечная абсорбция — 570  
Желудочно-кишечные гормоны (И. Теодореску Эксарку — Л. Булиджеску) — 572  
Вещество Р — 577  
Нейротензин — 578  
Сосудистоактивный кишечный полипептид — 579  
Ингибирующий гастрический пептид — 580  
Панкреатический полипептид — 583  
Мотилин — 584  
Бомбезин — 586  
Соматостатин — 588  
АКТГ и Эндорфины — 594  
Кишечный глюкагон — 595  
Патофизиология синдрома малассимиляции пищеварительной этиологии (Б. Георгеску) — 598  
Этиопатогенетическая классификация синдрома малассимиляции пищеварительной этиологии — 599  
Основные механизмы синдрома малассимиляции пищеварительной этиологии — 603



Клиническое проявление механизмов мал-  
ассимиляции пищеварительной этиологии  
— 619

Патофизиология желудочно-кишечных гор-  
монов (И. Теодореску Эксарку) — 630

Желудочно-кишечные гормоны и дигестив-  
ная патология — 636

Значение тонкой кишки для пищеварения и  
абсорбции (И. Теодореску Эксарку) — 641

Резекции кишки — 642

Еюно-илеальное шунтирование — 649

Толстая кишка — 653

Функциональная анатомия толстой кишки  
(И. Теодореску Эксарку) — 653

Структура толстой кишки — 653

Васкуляризация толстой кишки — 655

Иннервация толстой кишки — 656

Физиология толстой кишки (И. Теодореску  
Эксарку) — 658

Функция гидро-электролитического переноса  
толстой кишки — 658

Пищеварительная функция и функция аб-  
сорбции толстой кишки — 661

Секреторная функция толстой кишки — 663

Моторная функция толстой кишки — 664

Фекалии — 673

Кишечные газы — 676

Кишечная флора — 679

РЕГУЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТОЛСТОЙ  
КИШКИ (И. Теодореску Эксарку) — 685

Моторная функция ободочной кишки — 685

Секреторная функция ободочной кишки  
— 686

Функция переноса электролитических жид-  
костей — 686

Дефекация — 687

Физиопатология запоров (Б. Георгеску)  
— 690

Этиопатогенез запоров — 691

Этиологическая классификация запоров  
— 697

Значение толстой кишки для пищеварения  
и абсорбции (И. Теодореску Эксарку)  
— 697

Тотальная холектомия — 697

Правые и левые гемихолектомии — 700

Холестомия — 700



## ABREVIERI

- AB** — acizi biliari
- ACTH** — hormon adreno-corticotrop
- ADN** — acid dezoxiribonucleic
- AEM** — adenomatoză endocrină multiplă
- AG-CoA** — Complex acid gras-coenzimă A
- APUD** (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) — Captarea și decarboxilarea precursorilor aminici
- APUD-FIF** (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-formalin-induced fluorescence) — Captarea și decarboxilarea precursorilor aminici cu fluorescență indusă prin formalină)
- ARN** — acid ribonucleic
- ARNm** — acid ribonucleic mesager
- ATP** — acid adenozintrifosforic
- ATP-aza** — adenozintrifosfataza
- BER** (Basic Electrical Rhythm) — ritmul electric bazal
- BLS** (Blind Loop Syndrome) — sindromul de anșă oarbă
- cAMP** — 3'—5' adenzin monofosfat ciclic
- Ca<sup>2+</sup>** — ionul calciu
- Ca B.P.** (Calcium Binding Protein) — proteină calcipexică
- CCK (PZ)** — colecistokinină (pancreozimină)
- Cl<sup>-</sup>** — ionul clor
- cGMP** — guanozin 3'—5' monofosfat ciclic
- CR** — coeficient respirator
- CS** — componenta secretorie
- CTZ** — Chemoreceptive Trigger Zone
- EC** — celule enterocromafine
- EEG** — electroencefalogramă
- FAN** — flavinadeninnucleotid
- F.I.** — factor intrinsec (Castle)
- FMN** — flavinmononucleotid
- FSH** (Follicle Stimulating Hormone) — hormonul foliculostimulant
- G-13** — minigastrină
- G-17** — gastrină obișnuită
- G-33** — gastrină mare
- G-40** — Big-big gastrină enormă
- GC** — glicocolat
- GCDC** — glicochenodeoxicolat
- GDC** — glicodeoxicolat
- GH** (Growth Hormone) — hormonul de creștere
- GIP** (Gastric Inhibitory Peptide) — peptidul gastroinhibitor
- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** — ionul bicarbonat
- I<sup>-</sup>** — ionul iod
- IRA** — insuficiență renală acută
- IRC** — insuficiență renală cronică
- LH** (Luteinising Hormone) — hormonul luteinizant
- β-LPH** — β-lipotrofina
- Ig** — imunoglobuline
- K<sup>+</sup>** — ionul potasiu
- MAO** — monoaminoxidază
- MCP** — masa celulelor parietaale



**MCT** (Medium Chain Triglyceride) — trigliceride cu lanț mediu

**Mg<sup>2+</sup>** — ionul magneziu

**MSH** (Melanocyte Stimulating Hormone) — hormonul melanocitostimulant

**Na<sup>+</sup>** — ionul sodiu

**NGF** (Nerve Growth Factor) — factorul de creștere a nervilor

**PG** — prostaglandine

**PG I** — grupul I de pepsinogeni

**PG II** — grupul II de pepsinogeni

**PP** — polipeptidul pancreatic

**PRL** — prolactină

**PTH** — parathormon

**RL** (Rate Limiting) — etapa limitantă

**SAO** — sindromul de ansă oarbă

**SMED** — sindromul de malasimilație de etiologie digestivă

**S.Z-E** — Sindrom Zollinger-Ellison

**TC** — taurocolat

**TCDC** — taurochenodeoxicolat

**TDC** — taurodeoxicolat

**VIP** (Vasoactive Intestinal Polypeptide) — polipeptidul intestinal vasoactiv

**VLDL** (Very Low Density Lipoproteins) — lipoproteine cu densitate foarte joasă

**5-HT** — 5-hidroxitriptamină (serotonină)

**5-HTP** — 5-hidroxitriptofan

**25-HCC** — 25-hidroxicolecalciferol

**1,25-DHCC** — 1,25-dihidroxicolecalciferol



## INTRODUCERE

Creșterea și dezvoltarea copilului și menținerea integrității organismului adultului necesită aportul permanent de substanțe energogenetice și plastice, vitamine, apă și electroliți. Organismele simple de tipul protozoarelor își procură substanțele necesare vieții prin difuziune și fagocitoză și, după ce le introduc în vacuole digestive, le degradează cu ajutorul enzimelor lisosomale până la elemente simple utilizabile. La animalele mai dezvoltate filogenetic apare o cavitate digestivă care comunică cu exteriorul printr-un orificiu unic, iar ulterior se dezvoltă tractul digestiv cu două orificii și apar celule specializate pentru secreția enzimelor digestive, unele diseminate în grosimea mucoasei gastro-intestinale, altele grupate în glande digestive mari. Concomitent, se dezvoltă și mecanismele de reglare a activității tractului digestiv, inițial formațiuni nervoase intramurale, care controlează prin reflexe locale secreția și motricitatea, apoi mecanismele vegetative extrinseci, care coordonează activitatea întregului tract digestiv și integrează funcția de digestie cu alte activități ale organismului. Dacă cea mai mare

parte a tractului digestiv este coordonată de către elemente ale sistemului vegetativ intrinsec și extrinsec, deci, funcționează înconștient, segmentele superior și inferior, la nivelul cărora au loc ingestia alimentelor și, respectiv, evacuarea reziduurilor digestiei, sînt controlate de sistemul nervos somatic, fiind conștiente. Recent s-a atras atenția asupra unui alt sistem de reglare și coordonare a activității digestive, reprezentat de diviziunea gastro-entero-pancreatică a sistemului endocrin difuz, ale cărui celule secretă hormoni cu importante acțiuni digestive prin mecanisme endocrine, paracrine și neurocrine.

Sistemul digestiv este constituit din tractul digestiv și glandele digestive anexe. Tractul digestiv este format dintr-un tub, avînd dimensiuni și structură variabile, care primește, stochează și degradează alimentele ingerate, pe măsură ce acestea sînt deplasate aboral, concomitent fiind absorbite substanțele necesare economiei organismului.

Structura tractului digestiv este în general omogenă, dar cu adaptări regionale specifice, condiționate de funcția diverselor segmente. Tractul



digestiv este constituit din 3 tunici suprapuse: mucoasă, submucoasă și musculară, iar în unele segmente există și o tunică seroasă peritoneală.

Mucoasa acoperă întreaga suprafață luminală a tractului digestiv, în unele segmente avînd în special rolul de a secreta mucusul necesar agregării particulelor endoluminale și lubrifierii suprafeței, pentru a permite propulsia conținutului fără a leza celulele mucoasei, în timp ce în alte segmente mucoasa prezintă invaginații, formînd glande ale căror celule secretă constituenți ai sucurilor digestive. Densitatea maximă a glandelor mucoasei este în stomac și intestinul subțire, unde au loc și cele mai importante procese de digestie. Unele dintre celulele mucoasei intestinului subțire prezintă modificări specifice structurale la nivelul membranei endoluminale (marginea „în perie“), care le permite să aibă atît activitate digestivă, prin enzimele inclavate în membrana plasmatică, cît și activitate absorbtivă. Mucoasa tractului digestiv conține și numeroase formațiuni receptoare, precum și celule ale sistemului endocrin difuz, care, stimulate de cantitatea și proprietățile fizico-chimice ale conținutului luminal, produc descărcări de mediatorii chimici și hormoni influențînd adecvat secreția și motilitatea digestivă.

Musculatura tractului digestiv este constituită în cea mai mare parte din fibre musculare netede, excepție făcînd doar musculatura cavității bucale, a faringelui și a 1/3 superioare a esofagului, precum și sfincterul

anal extern, care sînt alcătuite din fibre musculare striate. Musculatura netedă este structurată în două planuri, un strat intern circular și un strat extern longitudinal, discontinuu la nivelul colonului unde formează teniile. Prin contracția musculaturii netede din peretele tractului digestiv se produc mișcări, unele de segmentare, care permit amestecul optim al alimentelor cu sucurile digestive și favorizează absorbția constituenților rezultați prin procesele digestive, altele propulsive, care transportă aboral conținutul endoluminal lent și progresiv pînă în colonul stîng, atît timp cît mai există încă constituenți care trebuie să fie absorbiți și apoi periodic, rapid și pe distanțe mai lungi, uneori pînă în rect pentru declanșarea reflexului defecației. În anumite zone „strategice“ s-au descris sfinctere (esofagian, cardial, piloric, ileocecal, anal), considerate mai de mult a avea o importanță fundamentală pentru controlul tranzitului digestiv. Unele dintre sfinctere sînt mai mult funcționale decît anatomice și se pare că importanța lor a fost exagerată, deoarece exereza lor chirurgicală nu a provocat perturbări semnificative ale tranzitului. Timpul cît stagnează alimentele într-un segment digestiv este reglat prin mecanisme complexe neurovegetative și endocrine, iar sensul unic al deplasării conținutului intraluminal este consecința motricității tractului digestiv și nu a sfincterelor.

Glandele digestive mari, care își descarcă secrețiile în tractul diges-



tiv (glandele salivare, pancreasul exocrin și ficatul) au structuri și importanță diferite în cadrul proceselor de digestie și absorbție. Astfel, glandele salivare mari, constituite din celule seroase (parotidele), predominant mucoase (sublinguale) sau având structură mixtă (submaxilarele), secretă cantități variate de salivă cu compoziție biochimică condiționată de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor introduse în gură. Rolurile salivei constau mai ales în modificări fizice ale alimentelor, întrucât timpul scurt cât stau alimentele în gură nu permite o activitate digestivă semnificativă, saliva având de altfel și un conținut enzimatic redus. Pancreasul exocrin, glandă cu structură acinoasă, similară celei a glandelor salivare, secretă un suc alcalin, conținând toate enzimele necesare pentru hidroliza diversilor polimeri alimentari, de aceea importanța sa în digestie este cu totul deosebită. Ficatul, prin activitatea hepatocitelor, elaborează bila, un lichid alcalin lipsit de enzime digestive, dar conținând acizii biliari, elemente fundamentale pentru digestia și mai ales pentru absorbția lipidelor.

Alimentele, ingerate în cantități controlate de echilibrul dinamic dintre activitatea centrilor hipotalamici ai foamei și sațietății, sînt constituite din polimeri complecși care, pentru a putea intra în pool-ul metabolic al organismului trebuie să fie despecificați pînă la stadiul de monomeri nespecifici absorbabili. Acest proces este favorizat de anumite

transformări fizice, care constau, pe de o parte, în fragmentarea alimentelor în particule cît mai mici, pentru a oferi o suprafață cît mai mare acțiunii enzimelor hidrolitice digestive și, pe de altă parte, în amestecul prelungit al conținutului intraluminal cu sucurile digestive, pentru ca enzimele să poată acționa optimal.

Tractul digestiv împreună cu glandele digestive mari, datorită activității sinergice și complementare a mecanismelor nervoase (intrinseci și extrinseci) și a hormonilor gastro-intestinali, constituie o unitate morfofuncțională, în cadrul căreia fiecare etapă este pregătită de către etapa precedentă și, la rîndul ei, pregătește etapa care îi urmează. Această caracteristică are o importanță deosebită atît în fiziologia cît și în fiziopatologia digestivă. Digestia se desfășoară, deci, ca un proces neîntrerupt pînă la produșii simpli (monomeri), ultimele etape ale procesului fiind strîns corelate cu procesele de absorbție. Împărțirea procesului în mai multe etape este deci artificială, ea fiind necesară doar pentru prezentarea mai didactică a imensului material acumulat în acest domeniu.

*Etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei* este caracterizată mai ales prin modificările fizice pe care le suferă alimentele introduse în gură. Masticția și insalivația alimentelor au rolul de a favoriza fragmentarea și apoi conglutinarea fragmentelor prin mucus și formarea bolului alimentar, a cărui propulsie pînă în



stomac se realizează prin actul deglutiției. Mecanismele reflex condiționate și stimularea receptorilor buco-faringo-esofagieni prin contactul cu bolul alimentar și cu constituenții alimentari dizolvați în salivă, amplifică și întrețin secreția salivară și îi influențează compoziția și în același timp activează funcțiile segmentelor digestive subiacente.

Afecțiunile care alterează cele 3 procese ce au loc în această etapă (masticția, salivția și deglutiția) vor avea consecințe diferite asupra digestiei. Tulburările masticției, urmate de deglutiția unor fragmente alimentare insuficient prelucrate fizic nu exercită de obicei influențe nocive asupra etapelor următoare ale digestiei. În schimb, tulburările secreției salivare, în special hiposau asialia, îngreunează deglutiția sau chiar o fac imposibilă. În sfârșit, tulburările funcționale sau leziunile organice ale canalului faringo-esofagian pot determina alterări ale progresiei bolului alimentar, care pot ajunge până la imposibilitatea hrănirii bolnavului pe cale orală.

*Etapa gastrică a digestiei*, care începe odată cu ajungerea bolurilor alimentare în stomac, este caracterizată atât prin modificări fizice cât și chimice. În timpul ingestiei alimentelor stomacul se destinde activ, prin mecanisme nervoase și hormonale, stocind alimentele ingerate în relaxarea adaptativă. Apoi se declanșează contracții peristaltice care disociază bolurile alimentare și amestecă îndelung fragmentele ali-

mentare cu sucul gastric, până ce se constituie o masă semilichidă — chimul gastric. În acest timp acționează enzimele hidrolitice ale sucului gastric, în special asupra proteinelor, acțiunea lor fiind mai mult pregătitoare pentru adevărata digestie, care are loc în intestinul subțire. Rolurile fundamentale ale stomacului în digestie constau, deci, în stocarea alimentelor, continuarea transformării lor fizice, impregnarea cu suc gastric și evacuarea fracționată și ritmică a chimului acid în duoden. Funcția digestivă a stomacului apare a fi de importanță secundară, deoarece pierderea activității gastrosecretorii nu este urmată de consecințe nocive semnificative asupra digestiei.

Patologia gastrică este dominată de inflamațiile acute și cronice ale mucoasei gastrice și mai ales de ulcerul peptic, care produc atât tulburări secretorii cât și motorii. Mecanismele patogenetice ale ulcerelor (gastric sau duodenal) nu sînt încă elucidate, de altfel existînd încă divergențe de opinii dacă este vorba de o singură boală sau de boli care au în comun leziunea ulcerosă, dar diferă între ele prin multe aspecte etiopatogenetice. Chirurgia gastrică de exereză sau de reglare, larg practică mai ales în ulcerul peptic, a creat un nou capitol de patologie, tulburările postoperatorii, instalate cu frecvență destul de ridicată după unii autori, creînd probleme terapeutice uneori foarte dificile. În sfârșit un capitol nou este cel al fiziopatologiei gastrinei, cel mai bine stu-



diat dintre hormonii gastro-intestinali. Patologia gastrică frecventă și complexă poate provoca alterări ale etapei gastrice a digestiei prin tulburările secretorii și motorii, prin regimul și tratamentul medicamentos prescris și prin alterarea desfășurării fazei intestinale a digestiei.

*Etapa intestinală a digestiei*, cea mai importantă și mai complexă, debutează în lumenul intestinal și se continuă la nivelul membranei „în perie” a enterocitelor și chiar în interiorul acestor celule. Digestia intraluminală se realizează sub acțiunea enzimelor pancreatice, care, în prezența sărurilor biliare și în mediul alcalin intestinal, degradează succesiv diverșii polimeri alimentari și produșii de digestie rezultați prin acțiunea enzimelor care au acționat în etapele precedente, până la stadiul de oligomeri (dizaharide, oligopeptide, di- și monogliceride etc.). Digestia sub acțiunea enzimelor pancreatice continuă și în timpul cît acești compuși străbat glicocalixul și se desăvîrșește la nivelul marginii „în perie” a enterocitelor, sub acțiunea enzimelor atașate feței luminală a membranei plasmatică, iar unele oligopeptide, absorbite ca atare, sînt scindate de către enzimele intracitoplasmatică enterocitare. Constituenții simpli rezultați ai proceselor de digestie ajung prin mecanisme complexe, specifice și/sau nespecifice, să străbată epiteliul mucoasei intestinale și să intre în economia organismului pe cale sanguină și limfatică.

Procesele de digestie, strîns corelate cu cele de absorbție, continuă de-a lungul întregului intestin subțire, chimul care ajunge în colon fiind aproape lipsit de substanțe energenetice și plastice, dar conținînd încă o cantitate apreciabilă de apă și electroliți care se va resorbi în colonul proximal. Resturile alimentare nedigerabile, împreună cu detritusuri celulare și o mare cantitate de germeni sînt compactate și stocate în colonul distal, pînă cînd, sub influența mișcărilor de transport în masă, vor fi propulsate pînă în rect și, declanșînd reflexul defecației, vor fi evacuate.

Etapa intestinală a digestiei, asociată cu absorbția, poate fi dereglată, uneori consecutiv unor afecțiuni care tulbură funcțiile motorii și secretorii gastrice, dar cel mai frecvent se tulbură din cauza unor afecțiuni ale ficatului, pancreasului sau intestinului. Scăderea sintezei de săruri biliare, creșterea eliminării sau distrugerii lor intraluminale și colestaza intra- sau extrahepatică sînt mecanisme care tulbură profund digestia și absorbția lipidelor și în mai mică măsură și a protidelor. Insuficiența enzimatică pancreatică, prin modificări de secreție, excreție, diluție, sau distrugere intraluminală, va avea aceleași consecințe nocive. Cauzele cele mai frecvente de tulburare a etapei intestinale a digestiei sînt însă afecțiunile intestinale de diverse etiologii, sau afectările intestinale în cadrul unor boli sistemice, care



alterează parțial sau global funcțiile de digestie, absorbție, timpul de contact al chimului cu mucoasa intestinală, sau transportul substanțelor absorbite în circulația sanguină și limfatică. Deoarece descrierea fiziopatologiei acestor diverse afecțiuni ar depăși cadrul acestei lucrări, într-un capitol de sinteză sint prezentate consecințele acestor afecțiuni asupra digestiei și absorbției. De ase-

menea sint prezentate separat consecințele intervențiilor chirurgicale de exereză asupra intestinului subțire și gros. În încheiere se inseră un capitol cu datele actuale asupra fiziopatologiei hormonilor gastro-intestinali, problemă extrem de interesantă care va aduce probabil în anii următori multe schimbări în concepțiile actuale asupra fiziologiei și fiziopatologiei digestive.



## etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei

Amplasarea și funcțiile aparatului buco-faringo-esofagian sunt determinate de poziția sa în cavitatea bucală și de necesitatea de a realiza funcții de alimentare și de respirație. Acest aparat este format din cavitatea bucală, faring și esofag. Cavitatea bucală este divizată în cavitatea orală și cavitatea nazală. Faringul este divizat în cavitatea nazală, cavitatea orală și cavitatea laringală. Esofagul este divizat în cavitatea cervicală și cavitatea toracică. Funcțiile principale ale aparatului buco-faringo-esofagian sunt: masticarea alimentelor, deglutiția și transportul alimentelor în esofag. Masticarea este realizată de dinți și limba. Deglutiția este realizată de limba și mușchii faringieni. Transportul alimentelor în esofag este realizat de peristaltismul esofagian.

Amplasarea și funcțiile aparatului buco-faringo-esofagian sunt determinate de poziția sa în cavitatea bucală și de necesitatea de a realiza funcții de alimentare și de respirație. Acest aparat este format din cavitatea bucală, faring și esofag. Cavitatea bucală este divizată în cavitatea orală și cavitatea nazală. Faringul este divizat în cavitatea nazală, cavitatea orală și cavitatea laringală. Esofagul este divizat în cavitatea cervicală și cavitatea toracică. Funcțiile principale ale aparatului buco-faringo-esofagian sunt: masticarea alimentelor, deglutiția și transportul alimentelor în esofag. Masticarea este realizată de dinți și limba. Deglutiția este realizată de limba și mușchii faringieni. Transportul alimentelor în esofag este realizat de peristaltismul esofagian.



and  
a digital



Activitatea digestivă începe imediat după prehensiunea hranei, act conștient care dispare la animalele decorticate, și are ca rezultat pregătirea alimentelor pentru etapele următoare ale digestiei. Alimentele introduse în gură găsesc aici o anumită cantitate de salivă secretată prin mecanisme reflex condiționate și, prin stimularea receptorilor bucali, declanșează masticția și intensifică secreția salivară.

Masticția, proces extrem de complex declanșat voluntar și putând fi oprit oricând de asemenea voluntar, constă într-o secvență perfect coordonată de mișcări ale mandibulei pe masivul maxilofacial, astfel încât alimentele introduse între arcadele dentare, prin mișcări adecvate ale limbii și musculaturii obrazilor, să fie fragmentate în particule cât mai mici. Reglarea și integrarea mișcărilor mandibulare cu cele ale limbii și musculaturii obrazilor se face de către centrul din trunchiul cerebral, care primesc aferențe atât de la nivelul receptorilor bucali cât și de la centrul superiori (formațiunea reticulată, sistemul limbic, cortexul cerebral) și, la rândul lor, adaptează activitatea masticatorie în funcție de calitățile fizice și chimice ale alimentelor introduse în gură. Masticția produce fragmentarea progresivă a alimentelor, oferind o suprafață mai mare acțiunii enzimelor digestive și astfel favorizând desfășurarea etapelor următoare ale digestiei.

Secreția salivară, declanșată încă înainte ca alimentele să fi ajuns în gură și stimulată intens prin contactul alimentelor cu receptorii bucali, este perfect adaptată cantitativ și calitativ în funcție de proprietățile fizice și chimice ale alimentelor. Prin bogatul său conținut în apă, saliva impregnează și înmoaie alimentele, ușurând procesul masticției, iar prin mucusul pe care îl conține favorizează formarea bolului alimentar, când fragmentarea produsă de masticție a atins un anumit nivel, și lubrefiază bolul, permițând deglutiția fără a leza mucoasele digestive. Acțiunea digestivă propriu-zisă a salivei este redusă, dată fiind starea alimentelor, care sînt încă nepregătite pentru digestie, sărăcia salivei în enzime digestive, singura enzimă activă pe care o conține fiind o  $\alpha$ -amilază (ptialina), și mai ales timpul scurt cît stau alimentele în gură. Acțiunea ptialinei continuă însă în stomac pînă ce sucul gastric acid impregnează complet alimentele și inactivează enzima. Un rol digestiv important al salivei se datorează dizolvării unor constituenți alimentari, care astfel pot influența receptorii buco-linguali, stimulînd apetitul alimentar, dar și activitatea secretoare a glandelor din segmentele digestive subiacente.

Deglutiția are loc după ce, prin acțiunea masticției și insalivării, s-a



format bolul alimentar și constă într-o serie de reflexe, care au ca rezultat transportul bolului alimentar din gură pînă în stomac. Declanșată reflex și conștient, prin stimularea receptorilor istmului buco-faringian de către bolul alimentar, deglutiția devine apoi exclusiv reflexă și scapă de sub controlul voluntar, bolul ajuns în faringe fiind preluat și împins prin mișcări peristaltice pînă în stomac. Această extrem de complexă activitate, care constă în contractia sec-

vențială, perfect ordonată a numeroși mușchi, inițial striati apoi netezi, este coordonată de un centru bulbar al deglutiției, pe baza informațiilor primite de la receptorii buco-faringo-esofagieni și a comenzilor de la centrii superiori ai SNC. Acestor influențe nervoase li se adaugă în segmentele esofagiene inferioare și pentru controlul „sfincterului“ esogastric influențele încă insuficiente precizate, ale hormonilor gastro-intestinali.

bolul alimentar este preluat și împins prin mișcări peristaltice pînă în stomac. Declanșată reflex și conștient, prin stimularea receptorilor istmului buco-faringian de către bolul alimentar, deglutiția devine apoi exclusiv reflexă și scapă de sub controlul voluntar, bolul ajuns în faringe fiind preluat și împins prin mișcări peristaltice pînă în stomac. Această extrem de complexă activitate, care constă în contractia sec-

vențială, perfect ordonată a numeroși mușchi, inițial striati apoi netezi, este coordonată de un centru bulbar al deglutiției, pe baza informațiilor primite de la receptorii buco-faringo-esofagieni și a comenzilor de la centrii superiori ai SNC. Acestor influențe nervoase li se adaugă în segmentele esofagiene inferioare și pentru controlul „sfincterului“ esogastric influențele încă insuficiente precizate, ale hormonilor gastro-intestinali.



## MASTICAȚIA

Masticăția este un proces extrem de complex, care constă în fragmentarea mecanică a alimentelor solide și semisolide introduse în gură, concomitent cu impregnarea și înmuierea lor cu salivă. Prin aceste modificări mecanice, alimentele sînt pregătite pentru procesele de digestie ulterioare, fragmentarea permițînd o mai bună amestecare cu sucurile digestive și oferind o suprafață mai mare acțiunii diverselor enzime, în același timp protejînd mucoasele digestive superioare de acțiunea nocivă a fragmentelor alimentare înghițite nemestecat (excoriații ale mucoaselor faringo-esofagiene, contracții spastice dureroase ale esofagului, dureri epigastrice, întîrzieri în evacuarea stomacului etc.). Deplasarea alimentelor în gură în timpul masticăției stimulează receptorii bucali, iar senzațiile plăcute gustative și olfactive stimulează activitatea secretoare salivară (4), gastrică și pancreatică, contribuind la o mai bună și mai rapidă digestie. Edentația și protezele inadecvate au fost făcute răspunzătoare de malnutriția bătrînilor, iar masticăția defectuoasă și incompletă a fost bănuită că deține un rol favorizant în patogenia ulcerelor gastro-duodenale. O serie de cercetări au investigat importanța masticăției asupra digestiei a 29 alimente administrate oral, mestecate sau nemestecate, în saci de bumbac, care au fost recuperați din fecale și analizați. S-a constatat că 18 alimente, între care

carnea, cartofii, carotele au fost doar parțial digerate și absorbite, dacă au fost administrate nemestecate, în timp ce peștele, ouăle, piinea au fost bine digerate, indiferent dacă erau mestecate sau nu (9).

Procesul masticăției constă din variate mișcări ale mandibulei pe masivul maxilofacial, mișcări prin care sînt aduse în contact suprafețe ocluzale ale arcadelor dentare inferioare și superioare și sînt prelucrate mecanic alimentele, introduse permanent la nivelul suprafețelor triturante prin activitatea coordonată a musculaturii limbii și a celei oro-faciale.

Mișcările mandibulei sînt foarte variate, deoarece omul fiind omnivor a trebuit să-și însușească diverse tipuri de mișcări pentru a putea mastică diferitele alimente. Astfel, masticăția constă din mișcări ritmice de ridicare și coborîre a mandibulei, combinate cu mișcări de propulsie și retropulsie și cu mișcări de lateralitate (diducție), cărora li se asociază mișcările coordonate ale limbii, buzelor și obrazilor. Aceste variate mișcări sînt rezultatul contracțiilor succesive și perfect coordonate ale musculaturii masticatorii principale și ale celei accesorii (linguo-oro-faciale).

Clasic se admite că fiecare mișcare mandibulară este realizată de un anumit grup muscular. Astfel, mușchii ridicători: maseterul, temporalul (fasciculele anterior și mijlociu), pterigoidianul intern, inervați de ramura



mandibulară a nervului trigemen, prin activitatea lor combinată, realizează ridicarea mandibulei, acționând în 2 timpi: în primul, pornind de la starea de repaus tonic, ce menține gura închisă, sînt aduse în contact suprafețe ocluzale ale arcadelor dentare, iar în al doilea timp, sub influența unui impuls suplimentar de contracție, se dezvoltă presiunea masticatorie efectivă necesară. Mușchii acționează simetric și produc o contracție de tip tetanic, la fel ca a oricărui alt mușchi striat, forța contracției fiecărui mușchi depinzînd de numărul de unități motorii în activitate. Mușchii coborîtori ai mandibulei sînt digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul și geniohioidianul, primii doi inervați de nervul milohioidian provenit din ramura mandibulară a trigemenului și ultimul dintr-o ramură a nervului hipoglos. Acești mușchi, pentru a putea coborî mandibula, trebuie ca osul hioid să fie în prealabil fixat prin contracția mușchilor subhioidieni (omohioidianul, tirohioidianul și sternohioidianul), inervați din ramuri ale nervului hipoglos. Contracția bilaterală a mușchilor pterigoidieni externi contribuie de asemenea la coborîrea mandibulei, iar contracția unilaterală, concomitent cu cea a pterigoidianului intern ipsilateral, produce rotirea mentonului de partea opusă. Contracția alternativă a pterigoidienilor externi realizează mișcările de diducție, la care contribuie și contracția ipsilaterală a temporalului (fasciculul posterior), digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul și geniohioidianul. Propulsia mandibulei este rezultatul contracției simultane a pterigoidienilor interni și externi, iar retropulsia a contracției temporalilor (fasciculul mijlociu) și a geniohioidienilor.

Cercetări mai recente au precizat că musculatura masticatorie are o

structură heterogenă și ca atare mușchii nu sînt unități funcționale omogene. De aceea, nici mișcările mandibulare nu sînt succesiuni ritmice simple de ridicare și coborîre, datorate contracției alternative a mușchilor ridicători și coborîtori, ci combinații complexe ale diverselor mișcări elementare de ridicare-coborîre, propulsie-retropulsie, diducție. Este mai corect ca fiecare fascicul muscular să fie considerat ca un element

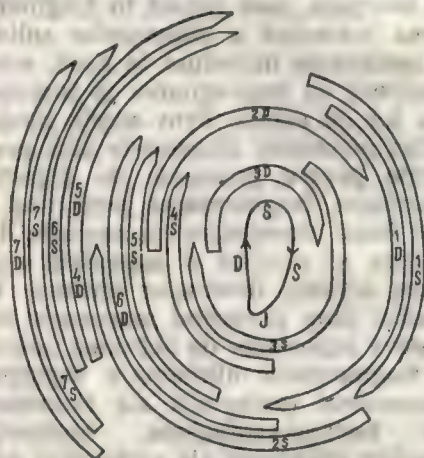


Fig. 1 — Activitățile musculare și ciclul masticator. În centrul figurii este reprezentată traiectoria punctului incisiv în plan frontal în timpul unui ciclu masticator (S — sus, J — jos, D — dreapta, S — stînga). A fost reprezentată porțiunea ciclului masticator în timpul căreia sînt activi digastricul (1), pterigoidianul intern (2), pterigoidianul extern (3), maseterul și zigomatico-mandibularul (4), temporalul profund (5), porțiunea suprazigomatică a temporalului (6) și temporalii superficiali și mijlocii (7). D și S identifică activitățile mușchilor din dreapta și stînga (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

component al unui „hamac muscular“, care suspendă mandibula în mișcare (21). Într-adevăr nu se poate descrie acțiunea pterigoidianului extern ca o unitate, deoarece fasciculul inferior acționează concomitent



cu coborîtorii, fasciculul superior cu ridicătorii, iar activitatea mușchiului în totalitate este reprezentată de suma activității contrare a celor 2 fascicule (30). Aceeași remarcă este valabilă și pentru mușchiul temporal, format din fascicule a căror contracție are loc separat și provoacă mișcări variate ale mandibulei.

Concepția de „hamac muscular” implică participarea tuturor fasciculelor mușchilor ridicători, care primesc inervația motorie prin nervul trigemen, dar și a musculaturii care coboară mandibula și este inervată de facial și de hipoglos, precum și a celorlalți mușchi care fixează poziția osului hioid și sînt inervați din plexul cervical. Trebuie adăugată și musculatura limbii, a buzelor și obrajilor, inervată de hipoglos și, respectiv, de facial, care asigură introducerea fragmentelor alimentare între arcadele dentare și, după transformarea lor mecanică, contribuie la formarea bolului alimentar (44), (fig. 1).

Masticția include mai multe procese de prelucrare mecanică a hranei.

## Ciclurile masticatorii

Cercetări efectuate asupra ocluziei dentare la om au adus o serie de precizii asupra mișcărilor de masticție. Astfel, analiza traiectoriei punctului interincisiv inferior a dovedit că în timpul masticției, acesta descrie elipse succesive, revenind ritmic la punctul de plecare, această traiectorie constituind un ciclu masticator.

În timpul unui ciclu masticator tipic, analiza în plan frontal arată că punctul incisiv coboară, depărțindu-se ușor de partea opusă celei unde are loc masticția, continuă să coboare îndreptîndu-se spre partea ac-

*Tăierea hranei*, realizată de către incisivi, începe cu o mișcare de retropulsie, datorată contracției fasciculului posterior al temporalilor, după care sub acțiunea ridicătorilor are loc propulsia și ridicarea mandibulei, care apropie incisivii și secționează hrana. Apoi mandibula revine în poziția de ocluzie centrată și ciclul se reia. Cînd alimentele sînt mai rezistente, ridicarea mandibulei este urmată de o retropulsie bruscă, realizînd o mișcare de strivire.

*Zdrobirea hranei* este efectuată de premolari, ca urmare a ridicării mandibulei, după care se revine la ocluzia centrată și poate începe un nou ciclu.

*Măcinarea hranei* se realizează în special de către molari prin mișcări de diducție, care au loc alternativ. Dinții descriu arcuri de cerc avînd centrul înapoia condilului din partea activă, care se rotește pe loc, în timp ce condilul din partea opusă basculează în jos și înainte. Apoi alimentele sînt plasate în partea opusă, unde sînt supuse unui proces similar de măcinare.

tivă, apoi mandibula începe să urce, punctul incisiv urcă și el, rămînînd de aceeași parte, iar cînd dinții de partea activă intră în contact punctul incisiv revine brusc pe linia mediană. Murphy a divizat ciclul masticator în următoarele faze: faza preparatoare, corespunzătoare coborîrii punctului incisiv, faza de contact cu bolul alimentar, reprezentată de începutul urcării, faza de strivire este cea de urcare a punctului incisiv înainte de contactul dentar, faza de măcinare este cea a părții superioare a ciclului, iar faza de ocluzie centrată este cea care încheie ciclul. (32)



(33) (Fig. 2). În plan sagital, punctul incisiv descrie în timpul unui ciclu masticator tot o elipsă, dar faza preparatoare este situată mai înainte de cea de strivire. În sfârșit, în plan orizontal punctul incisiv se îndreap-

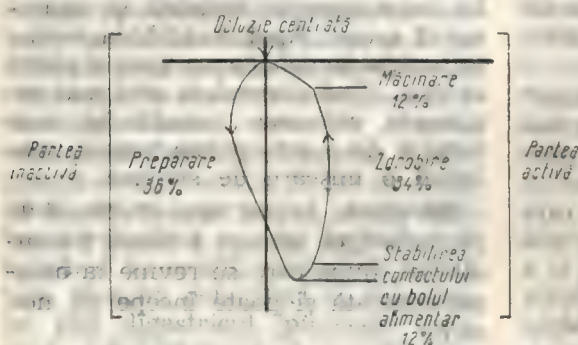


Fig. 2 — Ciclul masticator. S-a reprezentat după Murphy traiectoria punctului incisiv pe plan frontal în cursul unui ciclu, procente arătând durata fiecărei faze (reprodusă după Fontenelle A și Woda A., 1976).

tă de la început înapoi și spre partea inactivă, în faza de strivire revine la poziția activă și înainte, pentru a se reîntoarce apoi la ocluzia centrată (27). Deci, în timpul unui ciclu masticator, punctul incisiv coboară, îndreptându-se înapoi și spre partea inactivă, apoi urcă îndreptându-se spre partea activă și înainte, după care revine la poziția de ocluzie centrată (Fig. 2). Ciclurile se succed și, în plan frontal traiectoria descendentă (faza preparatoare) se efectuează când la dreapta, când la stînga, după cum ciclul se termină în diducție stîngă sau dreaptă.

Deplasările unui punct situat la mijlocul condilului sînt importante în timpul masticăției, condilul deplasîndu-se dinapoi înainte și de sus în jos de-a lungul unei traiectorii care poate ajunge la 8 mm lungime, iar curbele obținute în proiecție pe plan frontal și orizontal evidențiază deplasarea laterală a condililor. Analiza

comparativă a traiectoriei punctului incisiv și a celui condilian arată, că în cursul unui ciclu condilul de partea activă se îndreaptă înainte și în jos, rămînînd în poziție internă. Apoi este dirijat înapoi (cînd punctul incisiv este cel mai jos), după care revine în sus și înapoi, rămînînd în poziție externă. În proiecție orizontală apare cu claritate mișcarea de circumducție efectuată de condilul de partea activă. Din analiza comparativă a deplasărilor punctului interincisiv și a celui condilian reiese că traiectoria descrișă în timpul primei părți a ciclului masticator depinde în primul rînd de anatomia ocluzală (13).

Ciclurile masticatorii, prezente la toți oamenii dar cu mari variații interindividuale, au forme și amplitudini diferite, în funcție de tipul alimentului mestecat și de starea de preparare a bolului alimentar ca urmare a ciclurilor precedente (12). Durata medie a unui ciclu este ceva mai mică de o secundă (4), dar cu mari variații, atît de la un subiect la altul cît și în funcție de alimentul masticat. Ciclurile masticatorii își modifică caracteristicile la cei cu malocluzii serioase, la care s-a observat o încetinire importantă în apropierea poziției de ocluzie centrată și o durată diferită a pauzei (12).

Cercetările efectuate au precizat că 80% din subiecții examinați mestecau unilateral alternativ, 12% mestecau numai de o singură parte și restul de 8% aveau o masticăție bilaterală, alimentele fiind sfărîmate atît pe partea dreaptă cît și pe cea stîngă, ceea ce implică mai ales mișcări de sus în jos și foarte puține mișcări transversale (37).



Nivelul masticației alimentelor depinde în primul rând de specie, cîinele și pisica mestecînd hrana doar pînă ce se ajunge la fragmente care pot fi înghițite, în timp ce omul continuă masticția pînă la fragmente de cîțiva mmc. La om masticția mai depinde de o serie de alți factori printre care: natura alimentelor, obișnuință, educație, eventual conversații în timpul mesei etc., dar este condiționată mai ales de suprafața totală a contactelor ocluzale în intercuspidare maximă.

Eficiența masticației se apreciază pe baza compoziției granulometrice a unui bol alimentar eliminat după un anumit număr de mișcări de mestecare a unui aliment test. Determinată prin procentul din bol reținut de site cu ochiuri progresiv descrescînde („indexul masticator”), eficiența masticației depinde atît de suprafața de contact a dinților celor 2 arcade, cît și de forțele dezvoltate de mușchii masticatori (1). Forța maximală pe care o pot dezvolta acești mușchi poate fi calculată teoretic pe baza suprafeței de secțiune musculară. Cunoșcînd că forța dezvoltată de un  $\text{cm}^2$  de suprafață musculară este apreciată la 10 kg și suprafața de secțiune a maseterului este de aproximativ  $7,5 \text{ cm}^2$ , a temporalului de  $8 \text{ cm}^2$  și a pterigoidianului intern de  $4 \text{ cm}^2$ , forța totală pe care o pot dezvolta mușchii ridicători ai mandibulei este de aproximativ 400 kg (16).

Trebuie să se țină seama și de sistemul de pîrghii, care modifică forța efectivă de ridicare a mandibulei în raport cu punctul de aplicare a rezistenței și cu punctul fix, deoarece sprijinul articular alcătuiește, împreună cu forța dezvoltată de musculatură și cu rezistențele oprite de alimentele aflate între suprafețele triturante, un sistem complex de pîrghii. Ridicarea și cobori-

rea mandibulei, realizează o pîrghie de ordinul III, punctul de sprijin fiind la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare care acționează simetric, forța este aplicată în locul de inserție a mușchilor ridicători ai

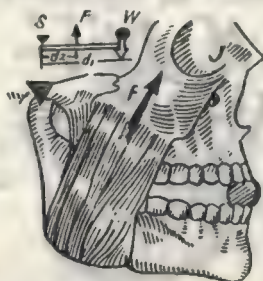


Fig. 3 — Pîrghie de ordinul II, asemănătoare unui spîrgător de nuc. Una din articulațiile temporo-mandibulare devine punct de sprijin (A), cealaltă punct de aplicare a forței ( $\nearrow$ ), rezistența (R) fiind plasată între ele (reprodusă după Silverman 1959).

mandibulei, iar rezistența este reprezentată de alimentele dintre arcadele dentare (fig. 3). Cu cît alimentul de mestecat este plasat mai aproape de articulație, cu atît va fi mai mare forța dezvoltată. Dacă cele 2 articulații temporo-mandibulare nu execută mișcări simetrice, una servind ca punct fix, atunci mandibula este ridicată și coborîtă numai prin mișcări executate în cealaltă articulație devenită punct de aplicație a forței, rezistența (alimentul de mestecat) fiind plasată între aceste două puncte (fig. 4). Se realizează astfel o pîrghie de ordinul II, care face posibilă aplicarea unei forțe mai mari decît cea a contracției musculare și mai mare decît cea dezvoltată de o pîrghie de ordinul III. Dacă bolul alimentar este plasat în dreptul celui de al doilea molar, va fi supus unei forțe generate de acțiunea unei pîrghii atît de ordinul II cît și de ordinul III (41) (fig. 5).

Prin cercetări cu un gnatodinamometru — aparat care plasat între arcadele dentare măsoară forța de mușcare — s-a constatat că cea mai mare forță de mușcare o au primii molari (limite 29—50 kg), iar premolarii și

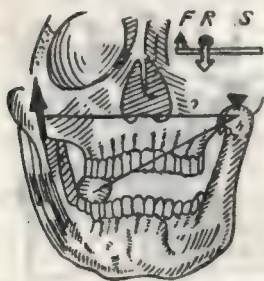


Fig. 4 — Pîrghie de ordinul III, realizată de articulația temporo-mandibulară, mușchii maseter și pterigoidianul intern (→) și alimentul dintre arcadele dentare.  $\circ$  Articulația temporo-mandibulară este punctul de sprijin (S), inserția mandibulară a mușchilor ridicători este punctul de aplicare a forței (F), iar alimentele dintre arcade, punctul de aplicare a rezistenței (W) (reprodusă după Silverman 1959).

incisivii au o forță mult mai mică (11—23 kg). Dinții posteriori au o forță de mușcare mai mare, fiind mai apropiați de inserția ridicătorilor mandibulei, iar la femei forța de mușcare dezvoltată de molari este doar de 2/3 față de cea a bărbaților. Distanța inițială crescută între dinți mărește forța mușcăturii din cauza stimulării mai puternice a fusurilor neuromusculare, sau, mai probabil,

## Reglarea masticației

Masticația constă din mișcări ritmice de coborîre și ridicare a mandibulei, cărora li se adaugă mici deplasări laterale și antero-posterioare, concomitent cu activități motorii adecvate ale musculaturii linguale și oro-faringiene pentru dirijarea frag-

mentelor alimentare între suprafețele ocluzale. Aceste multiple mișcări, perfect ordonate secvențial, sînt reglate și coordonate prin mecanisme conștiente și reflexe extrem de complexe.

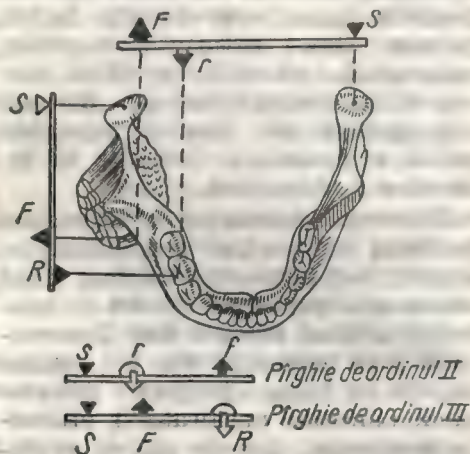


Fig. 5 — Pîrghie de ordinul II (f.r.s.) și de ordinul III (f.r.s.), atunci cînd alimentul este plasat de o parte în dreptul celui de al doilea molar și asupra lui acționează forțele generate de ambele pîrghii (reprodusă după Silverman 1959).

dublu, dovedind că în condiții obișnuite se utilizează doar parțial capacitatea mecanică a aparatului masticator. La cîini, care zdrobesc oasele cu dinții, forța dezvoltată prin contracția musculaturii poate ajunge pînă la 400 kg, în timp ce la om în timpul masticației obișnuite se dezvoltă o forță de 6—30 kg (16).

mentelor alimentare între suprafețele ocluzale. Aceste multiple mișcări, perfect ordonate secvențial, sînt reglate și coordonate prin mecanisme conștiente și reflexe extrem de complexe.



Cercetările asupra reglării masticației au fost inaugurate de Sherrington (1917), care a arătat că la pisică stimularea regiunii anterioare a cavității bucale provoacă deschiderea reflexă a gurii, urmată de un reflex de închidere declanșat de întinderea mușchilor ridicători. Astfel s-a demonstrat că mișcările principale ale procesului masticator — coborîrea și ridicarea mandibulei — sînt consecința unor reflexe miotatice, teorie care, completată ulterior cu multiple date clinice și experimentale, a constituit baza explicării mecanismului masticației.

### Reflexul miotatic de ridicare a mandibulei

Reflexul miotatic de ridicare a mandibulei poate fi ușor declanșat prin percuția mentonului de sus în jos. Această manevră provoacă alungirea bruscă a fibrelor musculare ale maseterului, care, prin stimularea terminațiilor nervoase primare ale fibrelor intrafusale (formațiunile anulospirale), declanșează o salvă de potențiale de acțiune în fibrele Ia. Aceste impulsuri, prin intermediul motoneuronului  $\alpha$ , determină contracția reflexă a maseterului, urmată de ridicarea mandibulei spre masivul maxilofacial. Revenirea mandibulei spre masivul maxilofacial este urmată de o liniște electromiografică a musculaturii ridicătoare, în timpul căreia dispăre activitatea tonică de bază înregistrată înainte de stimulare. Această perioadă silențioasă corespunde inhibiției mușchilor ridicători, atribuită în mare parte unui reflex miotatic invers, declanșat de stimularea receptorilor Golgi, ca urmare a contracției reflexe a maseterului.

Reflexul miotatic masticator, denumit trigeminal deoarece este coordonat de centrul mezencefalic și se

realizează pe fibre aparținînd nervului trigemen, este un reflex monosinaptic avînd ca substrat anatomic 2 neuroni (fig. 6). Impulsul descărcat de terminațiile primare este transmis centripet pe fibre Ia, care

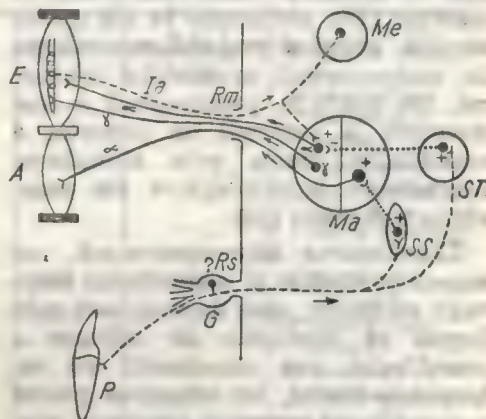


Fig. 6 — Schema reflexului miotatic trigeminal, a buclei  $\gamma$  și a reflexului de coborîre mandibulară declanșat de parodontiu. Efectele excitatoare sînt însemnate cu + cele inhibitoare cu —. E — mușchi ridicători, A — mușchi coborîtori, P — parodontiul, Me — nucleul mezencefalic, G — ganglionul Gasser, Ma — nucleul masticator; la dreapta sînt reprezentați motoneuronii digastricului, la stînga cel al maseterului, ST — nucleul supra-trigeminal, SS — nucleul spinal al trigemenului; (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

intră în rădăcina motorie a trigemenului, străbate apoi rădăcina mezencefalică a nervului, prin care ajunge la nucleul mezencefalic sensibil al trigemenului, unde se găsesc pericariionii protoneuronilor Ia. De aici, prin prelungirea axonică în T a celulei, impulsul este transmis nucleului motor al trigemenului, străbătînd sinapsa care leagă protoneuronul Ia cu motoneuronul  $\alpha$  și apoi, pe axonul motoneuronului, impulsul motor ajunge la mușchiul care a declanșat reflexul și îl contractă.

Pe baza principiului inervației reciproce, enunțat de Sherrington, con-



tracția unui mușchi se însoțește de facilitarea agonistilor și inhibiția antagoniștilor. În cursul reflexului miotatic trigeminal, facilitarea, care rămâne subliminară, dar este înregistrată la nivelul motoneuronilor, a fost evidențiată între temporal și masetar (25), aferențele Ia ale masețerului atingând probabil monosinaptic motoneuronii mușchiului temporal, iar inhibiția presinaptică a fost dovedită la reflexul de coborîre a mandibulei, indus prin stimularea aferențelor proprioceptive ale mușchilor ridicători (34).

Coordonarea intersegmentară, un aspect particular al principiului inervației reciproce, este demonstrată prin faptul că mișcările de ridicare a mandibulei sînt coordonate cu retropulsia limbii, iar coborîrea pasivă a mandibulei provoacă creșterea concomitentă a activității unor mușchi ai limbii (2), aferențele proprioceptive de la nivelul mușchilor masticatori avînd un rol important în cadrul acestei sincronizări, care la nivel central se realizează pe colateralele ce unesc polisinaptic nucleul mezencefalic al trigemenului cu nucleul hipoglosului. O altă dovadă a existenței unor corelații reciproce între inervația proprioceptivă a musculaturii masticatorii și musculatura limbii este inhibiția reflexului masetarin prin stimularea nervului hipoglos (35).

Interacțiunile bilaterale între mușchii masticatori, obligatorii pentru realizarea unei coordonări precise între activitatea mușchilor simetrici, au fost evidențiate la om prin electromiografie. Aplicarea unui șoc de sus în jos pe bărbia unui subiect care mișcă asimetric un băț, provoacă diminuarea amplitudinii reflexului de partea activă și creșterea controlaterală a reflexului. Stimularea reflexului de ridicare a mandibulei de partea inactivă este datorată fap-

tului că mușchii exercită o forță redusă și de aceea sînt probabil mai puțin înținși decît atunci cînd mușcătura este simetrică (14), iar diminuarea reflexului de partea activă este consecința inhibiției determinată de intrarea în activitate a mușchilor ridicători controlaterali. De asemenea, reflexul provocat prin stimularea nucleului mezencefalic este deprimat prin stimularea simultană a nervilor temporalului și masețerului controlaterali (17), efectul inhibitor pe mușchiul omonim corespunzător fiind mai marcat după stimularea nervului temporalului, ceea ce confirmă importanța mai mare a mușchiului temporal în coordonarea precisă a mișcărilor mandibulare (17).

Coordonarea activității mușchilor în timpul masticăției interesează și diferite fascicule musculare ale unui anumit mușchi. Astfel fibrele fasciculului anterior al temporalului sînt antagoniste pentru fibrele fasciculului posterior, activitatea spontană a fibrelor posterioare ale temporalului fiind inhibată prin contracția fibrelor anterioare și invers (23).

Rolul terminațiilor nervoase secundare ale fusurilor neuromusculare — terminații ale unor fibre cu diametru mic (fibre II) constituind așa numitele „arborizații în buchet“ — este încă puțin cunoscut. Pericariionii acestor fibre se găsesc în nucleul mezencefalic al trigemenului, iar terminațiile receptoare participă la realizarea reflexului de coborîre a mandibulei (tabelul I).

Receptorii Golgi declanșează reflexul miotatic invers, fiind stimulați prin contracția declanșată de reflexul miotatic. Căile reflexului miotatic invers sînt bisinaptice, influxul generat de către terminațiile Golgi este transmis pe fibre Ib, care intră în constituția unei ramuri a nervului mandibular pe care ajunge în ganglionii Gasser, unde se află perica-



TABELUL I

**PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE  
ALE RECEPTORILOR MUSCULO-TENDINOȘI**

(REPRODUS DUPĂ WODA A. ȘI FONTENELLE A., 1976)

Receptor	Morfologie	Fibră aferentă	Stimul obiectiv	Prag	Proprietatea răspunsurilor	Reflex
Terminație primară	Formațiune anulo-spirală	Ia	Întindere pasivă Activitate $\gamma$	F. slab	Fazică și tonică	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reflex miotatic</li> <li>● Motricitate tonică și fazică</li> <li>● Excitarea mușchiului care generează influxul</li> </ul>
Terminație secundară	Formațiune în „bucchet”	II	Întindere pasivă Activitate $\gamma$	Slab	Tonică	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reflex de coborîre</li> <li>● Motricitate tonică</li> <li>● Inhibiția ridicătorilor</li> </ul>
Receptor Golgi	Corpuscul Golgi	Ib	Activitate $\alpha$	F. slab	Fazică și tonică	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reflex miotatic invers</li> <li>● Motricitate tonică și fazică</li> <li>● Inhibiția mușchiului care generează influxul</li> </ul>

rionul acestor fibre. De aici, pe o prelungire a protoneuronului influxul ajunge la nucleul sensibil al trigemenului, unde după ce străbate o sinapsă se transmite prin prelungiri ale deutoneuronului nucleului masticator și inhibează motoneuronul unui mușchi ridicător. Activitatea acestor neuroni motori este rezultatul unui echilibru dinamic între influențele stimulatoare și cele inhibitoare care se exercită asupra lor (reflexul miotatic și miotatic invers) (tabelul I).

În afara acestor variați receptori musculo-tendinoși, situați chiar în mușchii care iau parte la realizarea reflexelor masticatorii, trebuie men-

ționați și receptorii mucoasei bucale, cei parodontiali și cei ai articulațiilor temporo-mandibulare, a căror stimulare declanșează activitatea masticatorie reflexă (10).

Mucoasa bucală este foarte bogat inervată, conținând majoritatea terminațiilor nervoase încapsulate și neîncapsulate care se găsesc și în piele. Densitatea acestor receptori prezintă un gradient antero-posterior, frecvența lor fiind foarte mare la nivelul buzelor și vârfului limbii și mult mai mică la nivelul vălului palatin și al luei. Nu s-a precizat încă dacă există vreo specificitate a acestor receptori cu structură atât de variată (10).

Parodontiul posedă de asemenea o amplă inervație sensitivă (11), cele mai multe terminațiuni nervoase amielinice formînd plexuri în jurul rădăcinii dinților și terminîndu-se liber, dar există și terminații mai organizate, cu aspecte morfologice foarte variate, de la simple terminații libere la receptori foarte diferențiați (corpusculi Meissner) (tabelul II). Parodontiul este dotat cu receptori cu adaptare rapidă, receptori cu adaptare lentă și receptori cu activitate spontană, probabil, receptori cu adaptare lentă supuși unei ușoare tensiuni permanente în țesuturile parodontiale (18). Pragul excitării receptorilor parodontali este foarte scoborît, cei mai sensibili la o stimulare de intensitate crescîndă fiind receptorii cu activitate spontană și cei mai puțin sensibili, cei cu adaptare rapidă. În cazul unei stimulări mecanice, acești receptori informează

asupra *intensității stimulului*, prin numărul de receptori activați și prin frecvența descărcărilor fiecăruia, asupra *direcției și sensului stimulării*, prin existența unui gradient de sensibilitate direcțională propriu fiecăruia dintre receptori, astfel încît presiunea exercitată pe un dinte sau un grup de dinți provoacă excitarea unor receptori și inhibarea altora, centrul nervos integrînd aceste diverse informații și asupra *duratei și vitezei de aplicare a stimulului*, grație proprietății lor de adaptare.

Articulațiile temporo-mandibulare sînt dotate din abundență cu terminații nervoase libere, precum și cu corpusculi Pacini, Golgi și Ruffini (22). Tensiunile din țesuturile articulare, în special cele capsulare, atunci cînd mandibula este imobilă, dar mai ales în timpul mișcărilor ei, constituie stimuli mecanici ușori care generează potențiale de acțiune pro-

TABELUL II

PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE  
ALE RECEPTORILOR PARODONTALI  
(REPRODUS DUPĂ WODA A., ȘI FONTENELLE A., 1976)

Proprietate fiziologică a receptorului	Morfologie	Localizarea corpului celular	Prag	Sensibilitate la viteza de aplicare a stimulului	Rol
	Terminație liberă				Durere
Răspuns fazic. Lipsa activității spontane	Terminație liberă și	Nucleu mezencefalic și gangl. Gasser	Mediu	Puternică	Rol motor
Răspuns tonic. Lipsa activității spontane	terminații organizate	Ganglion Gasser	Scăzut	Medie	Rol motor și senzorial
Răspuns tonic. Activitate spontană		Ganglion Gasser	Foarte scăzut	Slabă	



**PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE  
ALE RECEPTORILOR ARTICULAȚIILOR TEMPORO-MANDIBULARE  
(REPRODUS DUPĂ WODA A., ȘI FONTENELLE A., 1976)**

Tip	Morfologie	Stimulare fiziologică	Caracterele răspunsurilor	Caracterul rolului motor
Tip I	Ruffini	Mecanică. Intensitate foarte slabă	Tonice. Răspund pentru un anumit unghi de deschidere	Motricitate tonică și fazică
Tip II	Pacini	Mecanică. Intensitate slabă	Fazice	Motricitate fazică
Tip III	Golgi	Mecanică. Intensitate mare	Tonice	Protecție
Tip IV	Terminație liberă	Nociceptivă		Reflex nociceptiv

tabil la nivelul terminațiilor încapsulate, în timp ce tensiunile foarte mari, consecutive contracțiilor foarte puternice ale mușchilor masticatori, stimulează terminațiile libere. Corpusculii Ruffini (receptorii de tip I) sînt activați de stimuli puțin intensi, au latență variabilă, se adaptează lent, descarcă cu o frecvență ce crește cu tensiunea capsulei și funcționează indiferent de poziția mandibulei, orice mișcare mandibulară recrutînd succesiv receptori Ruffini cu excitabilitate variată, numărul receptorilor activați crescînd cu starea de tensiune a capsulei articulare. Impulsurile provenite de la acești receptori informează permanent centrul nervos superior asupra poziției și modificărilor poziției mandibulei. Corpusculii Pacini (receptorii de tip II) au prag mai ridicat, latență mai scăzută și adaptare rapidă, sînt recrutați în masă la începutul mișcării și în rest sînt tăcuți, deci, ei informează centrul asupra accelerării mișcărilor mandibulare, în special la începutul și sfîrșitul lor. Corpusculii Golgi (receptorii de tip III) au prag înalt de excitare și ca

urmare informează centrul asupra presiunilor ridicate suferite de țesuturile articulare (26) (tabelul III).

### Reflexul de coborîre a mandibulei

Reflexul de coborîre a mandibulei este declanșat prin excitarea receptorilor mucoasei bucale, ai parodontiului și ai articulațiilor mandibulare (fig. 6). Stimularea gingivilor, a palatului dur și a dinților determină coborîrea rapidă a mandibulei sub acțiunea mușchilor coborîtori, concomitent cu inhibiția mușchilor ridicători ai mandibulei (Sherrington 1919). Prin electromiografie s-a arătat că un contact dentar determină contracția digastricului și abolirea tonusului mușchilor ridicători — perioada silențioasă (32). Aplicarea unui stimul mecanic pe coroanele dentare, sau clacmentul intenționat al dinților, produce la om o perioadă electromiografică silențioasă, care începe la 13—20 msec de la contactul dentar și durează 8—20 msec, este bilaterală și afectează maseterul, pteri-

goidianul medial și temporalul. Importanța receptorilor parodontiali este dovedită de abolirea perioadei silențioase prin anestezie periapicală (40). Dar, la inhibiția ridicătorilor mandibulei participă fără îndoială și receptori musculari, tendinoși și articulari, deoarece perioada silențioasă apare și după clacmentul voluntar al dinților protetici și nu este abolită prin anestezia mucoasei de sub proteză.

Descoperirea acestui reflex a stat la baza teoriei reflexe a masticăției, conform căreia procesul s-ar reduce la o alternanță de reflexe de coborîre și de ridicare a mandibulei: stimularea receptorilor mucoasei bucale, declanșată de introducerea alimentelor în gură, inițind reflexul de coborîre mandibulară, iar acesta, prin întinderea fusurilor neuromusculare ale mușchilor ridicători, declanșind un reflex miotatic, urmat de contracția mușchilor pînă la contactul interdentar sau contactul bol-mucoasă, care declanșează un nou reflex de coborîre și așa mai departe.

Cercetările ulterioare au arătat că și stimularea altor receptori (labiali, linguali), poate declanșa reflexul de coborîre a mandibulei. Aceste cercetări au dus la concluzia că se pot diferenția 2 reflexe, sau cel puțin 2 componente ale reflexului de coborîre: primul declanșat de către presiunea nonnocivă exercitată pe dinți sau partea anterioară a cavității bucale, avînd latență scurtă și durată redusă, ar putea servi ca suport al masticăției, iar cel de al doilea, determinat de stimularea nociceptivă a mucoasei bucale, smalțului sau pulpei dentare, avînd latență mai lungă și o perioadă silențioasă mai lungă, ar exercita un rol de protecție (36). Aceste 2 tipuri de reflexe de coborîre au mecanisme ionice și reactivitate la diverși agenți chimici diferite și pot fi abolite separat prin

distrugerea anumitor structuri din trunchiul cerebral.

— Căile reflexului de coborîre mandibulară cu punct de plecare parodontial au, la fel ca oricare alt reflex, o componentă excitatoare și una inhibitoare, cea din urmă avînd importanță deosebită, dată fiind disimetria dintre grupele musculare ridicătoare și coborîtoare (fig. 6).

Componenta inhibitoare este bisinaptică, primul neuron fiind situat în ganglionul Gasser sau în nucleul mezencefalic, în ambele formațiuni existînd neuroni activați prin stimularea mecanică a parodontiului, iar cel de al doilea neuron se află în nucleul supratrigeminal, anumiți neuroni ai acestui nucleu răspunzînd monosinaptic la stimularea parodontiului. Dar acest nucleu este constituit dintr-o grupare de interneuroni care primesc aferențe de la proprioceptorii musculari, tendinoși și articulari, de la receptorii mucoaselor gingivale, palatine și linguale, precum și aferențe care inhibează monosinaptic mușchii ridicători controlaterali. Acești interneuroni coordonează, deci, identic inhibiția mușchilor ridicători în timpul reflexului de coborîre, indiferent de sursa impulsurilor declanșate de stimuli nonnocieptivi. Inhibiția ridicătorilor mandibulei sub influența stimulilor descărcați de nucleul supratrigeminal se exercită tonic sau fazic pe căi reflexe esențialmente bisinaptice.

Componenta excitatoare este de asemenea bisinaptică, primul neuron fiind în ganglionul Gasser, iar cel de al doilea în nucleul spinal al trigemenului, la nivelul subnucleilor oral și interpolar (39).

— Căile reflexului de coborîre a mandibulei au punct de plecare în mucoasa bucală — reflex declanșat printr-o stimulare nociceptivă, sînt insuficient cunoscute atît componenta excitatoare cît și cea inhi-



bitoare. Calea componentei inhibitoare a reflexului, probabil polisimplică, cuprinde un protoneuron din ganglionul Gasser, unul sau mai mulți interneuroni situați în nucleul spinal al trigemenului (mai ales în subnucleul caudal și poate și în formațiunea reticulată bulbară din vecinătate) și un motoneuron din nucleul masticator. Calea componentei excitatoare a reflexului are de asemenea neuroni din ganglionul Gasser, interneuroni din nucleul spinal al trigemenului (nucleul interpolar) și neuroni din nucleul masticator (39).

Aferențele de la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare participă la ambele componente ale reflexului de coborîre a mandibulei, stimularea nervilor articulari provocînd diminuarea activității electromiografice a ridicătorilor și o mișcare reflexă de coborîre a mandibulei, dar numai la stimuli foarte intensi, deoarece stimularea obișnuită a receptorilor articulari nu este suficient de puternică pentru a putea declanșa reflexul. După dezinsertia mușchilor ridicători ai mandibulei, mobilizările pasive ale articulațiilor temporo-mandibulare determină efecte motorii de 2 tipuri, după cum răspunsul unităților motorii încetează rapid sau persistă atît timp cît și noua poziție a articulației. Unii autori consideră că receptorii de tip I ar fi răspunzători de răspunsul de tip tonic și receptorii de tip II de răspunsul de tip fazic (masticatie), în timp ce alți autori admit că motricitatea fazică ar depinde de receptorii de tip I și II, în timp ce receptorii de tip I ar răspunde de motricitatea tonică (26).

Reflexul de coborîre a mandibulei prezintă și coordonări intersegmentare, implicînd în afară de pîntecele anterior al digastricului, milohioidian și pterigoidianul lateral, inervați de

către trigemen și pîntecele posterior al digastricului, inervat de facial; de asemenea, s-a arătat că în timpul stimulării nervului lingual excitarea mușchilor coborîtori se însoțește de inhibiția unor motoneuroni ai hipoglosului (31).

Stimularea aferențelor reflexului de coborîre produce efecte mandibulare simetrice. Dar, după secționarea mandibulei pe mijloc, în timpul reflexului de coborîre digastricul controlateral se contractă slab, iar stimularea nervului lingual sau a fibrelor II ale nervului maseterin provoacă atît potențiale inhibitoare în motoneuronii maseterini controlaterali, cît și potențiale excitatoare în motoneuronii digastrici controlaterali (35). Și aici, cel puțin pentru componenta inhibitoare, se pot diferenția 2 reflexe cu căi diferite, deoarece potențialele sinaptice ale motoneuronilor maseterini prezintă 2 faze, prima abolită de secțiunea la ieșirea din nucleul supratrigeminal a fibrelor care se îndreaptă spre nucleul masticator controlateral, cea de a doua prin excluderea subnucleului caudal. Inhibiția ridicătorilor controlaterali după stimularea aferențelor reflexului de coborîre se realizează, deci, pe 2 căi diferite, una bisinaptică, explicînd prima fază a potențialului sinaptic, o colaterală a interneuronului inhibitor din nucleul supratrigeminal ajungînd în contact cu motoneuronii ridicătorilor controlaterali, cealaltă polisimplică, explicînd cea de a 2-a fază a potențialului sinaptic, include căi comune cu componenta inhibitoare a reflexului de coborîre ipsilateral cu punct de declanșare în mucoasa bucală (35).

Reflexele masticatorii au fost studiate în special pe pisică, animal carnivora la care mișcările de coborîre și ridicare a mandibulei sînt fundamentale. La alte mamifere însă, mișcările masticatorii sînt mult mai



complexe și includ mișcări ample de diducție și antero-posterioare.

Concepția clasică consideră masticția ca o succesiune ritmică de mișcări mandibulare complexe, principale fiind cele de ridicare-coborîre, care se condiționează reciproc, procesul continuînd atît timp cît mai există între arcade alimente nemestecate (3). Demarajul procesului este voluntar, dar poate fi obținut și prin stimularea experimentală corticală, care în absența alimentelor între arcadele dentare declanșează reflexul de coborîre și acesta, la rîndul său, stimulează un reflex de ridicare a mandibulei. Odată mandibula ridicată comanda corticală declanșează din nou coborîrea mandibulei și astfel se poate realiza o masticție ritmică pe gol, iar interpunerea unui aliment între dinți întărește faza de deschidere a gurii prin reflexul de coborîre (4). Masticția poate fi provocată și prin excitarea altor puncte ale SNC, situate la nivelul cortexului motor sau pe traectul fasciculelor care provin din aria corticală, sau la nivelul sistemului limbic sau al substanței reticulate. Se poate provoca masticție și pe un animal decerebrat, deoarece persistă o organizare segmentară suficientă pentru a provoca reflexele de coborîre-ridicare a mandibulei. Aceste constatări experimentale au fundamentat ipoteza Jerge (20), conform căreia, atît în cazul masticției pe gol cît și al masticției unui bol alimentar, succesiunea coborîre-ridicare este de origine reflexă și poate persista chiar și după înlăturarea unor formațiuni nervoase superioare. Alte cercetări experimentale (28) au arătat însă că dacă în timpul masticției declanșată prin stimulare corticală se secționează primii doi nervi cervicali și nervii cranieni V, VII, IX, X, XI și XII, continuă descărcarea de potențiale de acțiune ritmice genera-

toare de mișcări de masticție. Persistența ritmului masticției după secționarea tuturor căilor aferente, înlătură teoria reflexă a masticției și reactualizează ipoteza Magoun (1933) a existenței unui centru al masticției ritmice la nivelul trunchiului cerebral, care asigură coordonarea și ritmul masticției prin impulsuri cu acțiune activatoare și/sau inhibitoare asupra motoneuronilor diverșilor nervi cranieni care participă la masticție. Acest centru este activat de impulsuri de la centrii superiori (cortex, sistem limbic, formațiunea reticulată), sau de aferențe provenite de la nivel bucal, care adaptează masticția față de condițiile exterioare. Cortexul pe calea cortico-nucleară își menține acțiunea asupra motoneuronilor în timpul masticției, impulsurile cortico-nucleare fiind în parte sub controlul direct al aferențelor periferice și exercitînd asupra motoneuronilor mușchilor ridicători o acțiune inversă față de cea a impulsurilor care merg pe căile reflexelor segmentare (Fig. 7). Această nouă concepție asupra mecanismelor neurale ale masticției explică aspectul stereotipizat și în același timp adaptabil al procesului, precum și continuarea masticției după alterări profunde ale sistemului proprio- sau exteroceptiv (înlăturarea tuturor receptorilor parodontiali și introducerea protezelor complete cu gel anestezic mucos) și capacitatea anencefalului de a mesteca.

### Tonusul și postura mandibulei

Procesul masticției pornește de la poziția ocluzală, gura fiind închisă și arcadele dentare distanțate la 2—3 mm, ca urmare a poziției obișnuite a mandibulei în condiții de repaus.



Această postură este rezultatul acțiunii combinate a forțelor care acționează asupra mandibulei și anume: tonusul musculaturii ridicătoare și coboritoare, gravitatea, elastici-

prin echilibrul dinamic dintre circuitul tonigen (fusurile neuromusculare, corpusculii Golgi și motoneuronii  $\alpha$ ) și cel corector (bucula  $\gamma$ , celulele Renshaw (Fig. 6).

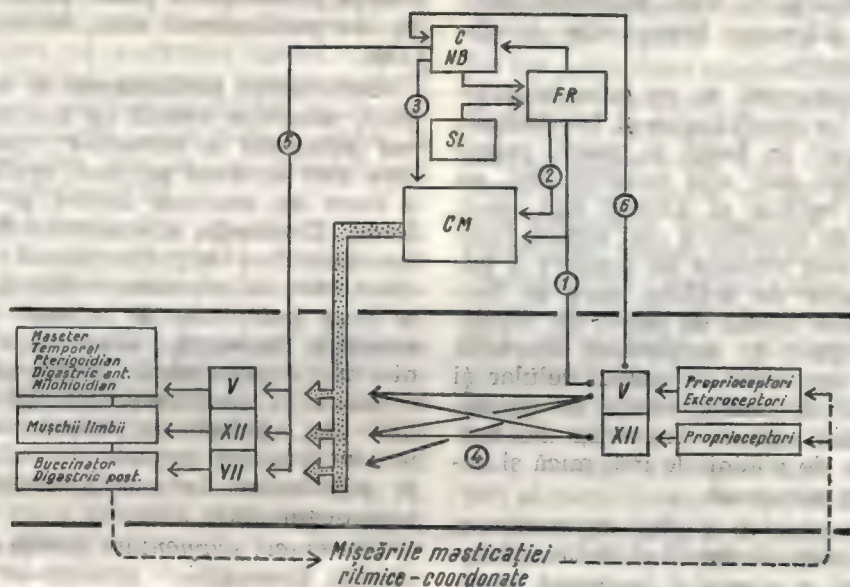


Fig. 7 — Mecanismele neurofiziologice ale masticatiei. Centrul masticatiei (CM) asigură coordonarea și ritmul masticatiei activind sau inhibind motoneuronii V, VII și XII. Acest centru primește informații de la scoarță (C), nucleii bazali (NB), sistemul limbic (SL), formațiunea reticulată (căile 2 și 3) și de la receptorii bucali (calea 1). În timpul masticatiei motoneuronii V, VII și XII rămân sub controlul direct (reflex) al informațiilor de la receptorii din teritoriul V și XII (calea 4) și sub dependența influxului cortico-nuclear (calea 5), unii din aceștia fiind ei înșiși sub controlul direct al influxului de origine parodontală (calea 6); (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

tatea musculară, gradientul presional dintre cavitatea bucală și mediul exterior etc. Elementul fundamental al posturii mandibulei este tonusul musculaturii masticatoare principale, dovadă fiind faptul că în timpul somnului, mandibula cade sub acțiunea gravitației, ca urmare a scăderii tonusului mușchilor masticatori (10).

Tonusul musculaturii masticatoare este o stare de contracție parțială necesară menținerii posturii mandibulei în repaus și mișcare și rezultă

Musculatura ridicătoare a mandibulei (maseterii și temporalii și, într-o măsură mai redusă, pterigoidienii interni) este constituită din mușchi cu contracție rapidă (mușchi albi), cu fibre musculare bogate în miofibrile, care intră în tetanos doar la frecvențe ridicate de stimulare, oboresc mai ușor la stimulări repetate și posedă un număr mult mai mare de fusuri neuromusculare comparativ cu mușchii coboritori, dovadă a rolului lor important în menținerea posturii mandibulare (42).

Aceste studii au fost efectuate considerînd muşchiului ca o entitate structurală, ceea ce în cazul muşchilor masticatori este departe de realitate, ei fiind constituiţi din fascicule musculare bine individualizate, avînd diferenţe importante morfo-funcţionale.

Motoneuronii  $\alpha$ , pe baza proprietăţilor lor morfologice şi funcţionale, se împart în fazici şi tonici, primii deserveşc mai ales muşchii albi, au corpul celular şi axonul mai mari, viteza de conducere mai rapidă, frecvenţă mai ridicată de emitere a potenţialelor de acţiune, care se descarcă sub formă de salve, iar secunzii asigură în majoritate inervaţia muşchilor roşii, au corpul celular şi axonul mai mici, viteza de conducere mai scăzută, frecvenţa de descărcare de potenţiale mai mică şi activitate constantă.

Motoneuronii  $\gamma$  sînt de asemenea de 2 tipuri: dinamici şi statici. Motoneuronii  $\gamma$  dinamici inervează fibrele intrafusale cu sac nuclear şi cînd sînt stimulaţi descarcă o salvă scurtă de potenţiale de acţiune cu frecvenţă maximală, după care urmează o activitate continuă, care se menţine tot timpul stimulării (faza de activitate tonică) şi în timpul căreia potenţialele de acţiune sînt emise cu frecvenţă intermediară între cea din repaus cea din timpul salvei iniţiale. Motoneuronii  $\gamma$  statici inervează fibrele intrafusale cu lanţ nuclear şi stimulaţi nu descarcă o salvă iniţială, dar creşterea activităţii tonice este mult mai importantă comparativ cu cea obţinută prin stimularea motoneuronilor  $\gamma$  dinamici (10).

Diferenţierea între structurile tonice şi fazice se aplică şi fusului neuromuscular în întregime, muşchii albi avînd un număr mai mic de elemente şi mai ales de terminaţii nervoase „în buchet”, comparativ cu muşchii roşii.

Datele menţionate dovedesc existenţa unei specializări funcţionale a muşchilor şi a nervilor, dar nu se poate susţine că o anumită activitate musculară (tonică sau fazică) s-ar realiza întotdeauna printr-un singur tip de motoneuroni sau de muşchi (10).

Mecanismul fundamental al tonusului muscular rezidă în funcţionarea asincronă a unităţilor motorii, care sînt activate pe rînd, realizînd o stare de tensiune uşoară şi uniformă. Contractia alternantă a fibrelor musculare este întreţinută prin descărcări ale motoneuronilor  $\alpha$ , care emit potenţiale de acţiune cu o anumită frecvenţă, dependentă de nivelul depolarizării membranelor celulelor şi dendritelor lor. La rîndul său, polaritatea membranelor motoneuronului depinde de influenţe segmentare, heterosegmentare şi suprasegmentare.

Aferenţele segmentare provin de la nivelul formaţiilor musculo-articulare (formaţiunile anulospirale, corpusul Golgi, receptorii articulari), rolul lor fiind dovedit de pierderea tonusului muscular după secţionarea rădăcinilor rahidiene posterioare. În poziţie ortostatică, sub influenţa gravitaţiei, se produce întinderea pasivă a formaţiunilor anulospirale din muşchii ridicători ai mandibulei, care, prin intermediul fibrelor Ia, produc depolarizarea motoneuronilor  $\alpha$  (reflex miotic trigeminal). După întinderea musculară la om se obţin 2 tipuri de răspuns: întinderea musculară de scurtă durată produce un răspuns muscular scurt (reacţia fazică), iar întinderea constantă, susţinută, produce un răspuns muscular reflex care se menţine atît timp cît durează întinderea (reacţie statică), cu caracteristicile unei activităţi musculare tonice, cel mai bine realizată în muşchii cu funcţiune antigravitaţio-



nală (10). Receptorii Golgi cu prag de excitare scăzut exercită în timpul unei contracții musculare, prin fibrele Ib, o acțiune frenatoare asupra reflexului miotatic (reflexul miotatic invers), probabil, ca și terminațiunile nervoase „în buchet”. Receptorii articulari cu activitate tonică (tip I) informează, probabil, permanent SNC asupra poziției condilului în cavitatea glenoidă, contribuind astfel la activitatea tonică a musculaturii mandibulare (26).

Motoneuronii  $\gamma$  contractă fibrele intrafusale alungind formațiunile anulospirale, care declanșează reflexul miotatic. Motoneuronul  $\gamma$ , fibrele Ia și motoneuronul  $\alpha$  alcătuiesc bucla  $\gamma$  (10), un servomecanism care funcționează permanent, în absența oricărei alungiri, datorită activității tonice a motoneuronului  $\gamma$ , reglînd astfel activitatea musculară (Fig. 4). Pentru o anumită activitate miotatică, alungirea mușchiului, de exemplu ca urmare a împingerii mandibulei în jos, provoacă întinderea terminațiilor nervoase primare, care determină o contracție reflexă, avînd ca efect readucerea lungimii mușchiului la nivelul inițial, iar scurtarea mușchiului prin împingerea mandibulei în sus destinde terminațiile nervoase primare, activitatea reflexă a mușchilor ridicători diminuează și mandibula revine la poziția inițială. Concomitent cu aceste mecanisme metamerice, colateralele desprinse din axonii neuronilor Ia și Ib intră în fasciculele spinocerebeloase direct și încrucișat, sau în analogii lor trigeminale, informînd centrii nervoși superiori, în special cortexul cerebral și cerebelos, asupra stării sistemului  $\gamma$  și, la rîndul lor, acești centri intervin în reglarea activității sistemului  $\gamma$ .

Aferențele heterosegmentare provin de la nivelul receptorilor vestibulari, vizuali și articulari nucali, de-

pinzînd deci de poziția capului, și acționează asupra motoneuronilor  $\alpha$  și  $\gamma$ , modificînd tonusul și postura diverselor segmente ale corpului. Tonusul întregii musculaturi, deci și a celei masticatorii, variază în funcție de poziția capului față de verticală. La om activitatea electromiografică a mușchilor temporali și digastrici este maximă la subiectul așezat în fotoliul dentar, diminuează dacă corpul și capul sînt înclinate cu 45° înapoi și este minimă în clinostatism, iar pterigoidianul lateral are activitate electromiografică maximă atunci cînd corpul și capul sînt înclinate la 45° față de verticală și activitate minimă atunci cînd subiectul este lungit. La pisică flexiunea dorsală sau ventrală a capului mărește activitatea unor mușchi ridicători sau coborîtori ai mandibulei, iar la șobolan, după distrugerea celor 2 labirinte, deci păstrînd numai aferențele nucale, flexiunea dorsală a capului produce creșterea activității electrice a mușchilor temporali, maseteri și digastrici, în timp ce flexiunea ventrală a capului are efecte inverse.

Aferențele suprasegmentare provin de la nivelul formațiunii reticulate, cerebelului, nucleului roșu și cortexului cerebral. Formațiunea reticulată este elementul fundamental în controlul tonusului muscular, deoarece aci vin aferențe de la toate structurile sensitive implicate în mecanismele acestui proces și de aci pornesc căi prin care informațiile sînt transmise cortexului cerebral și cerebelului, precum și fasciculele reticulospinale care influențează direct tonusul muscular. În regiunea laterală a mezencefalului, centrii din formațiunea reticulară facilitează tonusul muscular, în timp ce în regiunea mediană bulbopontină, centrii formațiunii re-



ticulate inhibează tonusul muscular. Aceștia din urmă sînt obișnuit facilitați prin influențe corticale, de aceea întreruperea acestor influențe prin secțiunea transcoliculo-pontină provoacă rigiditatea prin decerebrare. Cu toate că acțiunea facilitatoare a căilor reticulo- și vestibulospinale se exercită atît asupra neuronilor  $\alpha$  cît și a neuronilor  $\gamma$ , cei din urmă sînt mai sensibili la aceste influențe. Rigiditatea prin decerebrare este caracterizată prin extensia puternică a membrelor, extensia capului pe spate și închiderea spastică a gurii, deoarece acțiunile reticulate se exercită electiv asupra reflexelor de extensie, iar stimularea formațiunii reticulate mezencefalice facilitează reflexul miotatic trigeminal și inhibează reflexul de coborîre a mandibulei (19).

Cerebelul deține un rol important în reglarea tonusului muscular, în special prin lobul floculonodular (arhicerebelul), care primește aferențe de la nucleii vestibulari și a cărui distrugere este urmată de tulburări de echilibru, dar fără modificări ale tonusului muscular și, mai ales, prin lobul anterior și vermis (paleocerebelul), care primesc aferențe proprioceptive medulare prin fasciculele spinocerebeloase direct și încrucișat, precum și de la complexul trigeminal, de la formațiunea reticulară și tractusul optic, deci, de la toți receptorii care pot modifica tonusul, și controlează formațiunile de origine a căilor motorii principale implicate în tonusul muscular (nucleul roșu, nucleii vestibulari, formațiunea reticulată și cortexul motor, prin intermediul talamusului).

## Dentiția și ocluzia dentară normală

Mișcările variate ale mandibulei pe masivul osos maxilofacial au rolul de a aduce în contact arcadele dentare inferioare cu cele superioare pentru a tăia, zdrobi și măcina alimentele, care sînt dirijate între arcade prin motilitatea limbii și obrazilor. Dinții reprezintă, deci, organele efective care realizează transformările fizice ale alimentelor.

Dentiția permanentă cuprinde 28—32 dinți (variabilitatea este datorată molarilor „de minte”), implantați în alveolele dentare ale maxilarului și mandibulei, de care sînt fixați printr-un sistem de structuri fibroase denumite parodontiul moale. Dintele este format din coroană, partea superioară, liberă, supraalveolară și rădăcină, partea găzduită în întregime în alveolă, porțiunea care unește aceste 2 părți fiind denumită colet (git). În partea centrală a dintelui există o cavitate, în care se găsește

pulpa dentară, un țesut conjunctiv cu numeroase vase sanguine și nervi. Cavitatea pulpară este înconjurată de un țesut dur numit dentină (ivoriu), acoperit pe fața externă a coroanei de smalț și pe fața externă a rădăcinii de ciment (5) (fig. 8).

Smalțul, care acoperă dentina coronară, este cel mai dur țesut al organismului. Mai gros la nivelul premolarilor și al molarilor și pentru fiecare dinte pe fața ocluzală și descrescînd apoi treptat pînă la colet, smalțul este un țesut transparent, care lasă să se vadă culoarea dentinei subiacente, de aceea culoarea lui, dependentă de gradul de calcificare al celor 2 structuri, variază între alb-gri și alb-gălbui. Smalțul este o structură acelulară, conținînd 95—97% substanțe minerale (fosfați de calciu și magneziu, fluoruri de sodiu și potasiu), care îi conferă duritatea, 1—4% apă și 0,2—0,8% substanțe



organice. La examenul microscopic, smalțul este format din prisme adamantine și substanță interprismatică. Prismele adamantine sînt formațiuni poligonale așezate paralel între ele și la nivelul părții ocluzale paralele cu axul lung al dintelui, ca apoi să devină oblice și la nivelul joncțiunii smalț-ciment să fie orientate perpendicular pe acest ax. Substanța interprismatică este mai puțin calcificată, mai refringentă și mai solubilă în acizi diluați decît prismele. Electronomicroscopia arată că fiecare prismă este formată dintr-o matrice organică, alcătuită din proteine solubile în fază apoasă, în care se găsesc fibrile fine așezate paralel cu axul lung al prisme, similare dar nu identice cu Keratina, și cristale de hidroxiapatită. Substanța interprismatică conține aceleași componente, dar fibrilele nu sînt obișnuit orientate paralel, iar cristalele sînt mai rare. Smalțul este format în perioada fetală de către ameloblaste și nu se mai dezvoltă după erupția dinților, reinnoirea lui, de altfel foarte redusă, probabil, că are loc cu ionii din salivă (5).

Cimentul îmbracă dentina radiculară, grosimea sa crescînd progresiv de la nivelul coletului spre vârful rădăcinii dintelui. Structura biochimică a cimentului este asemănătoare cu cea a osului, dar proporția substanțelor organice și a apei este mai mare (50—55%), iar cea a substanțelor minerale mai redusă (45—50%). Cea mai mare parte a cimentului este acelulară și are structură histologică similară cu cea a osului (substanță intracelulară calcificată), iar în vecinătatea dentinei apar la-

mele osoase, dispuse obișnuit paralel cu axul lung al dintelui, între lamele găsindu-se mici cavități în care sînt cimentocitele, celulele care secretă substanța osoasă. Turnover-ul hidroxiapatitei din ciment este similar cu

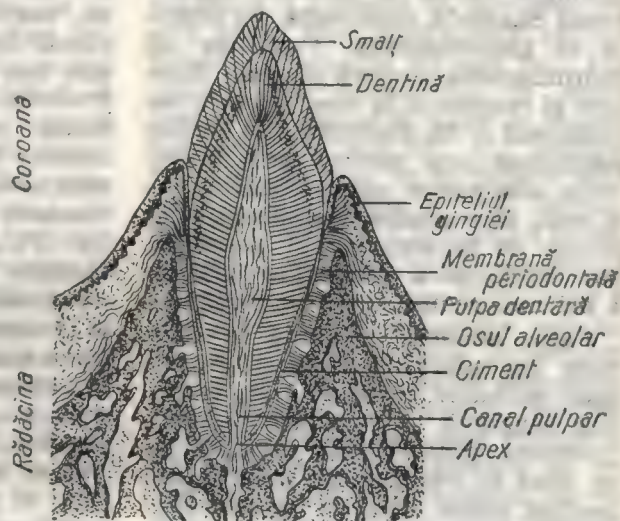


Fig. 8 — Reprezentare schematică a structurii dintelui (reprodusă după Diculescu I., Onicescu Doina și Râmniceanu C., 1971).

cel al osului. În unele zone, fibre colagene groase din ligamentul alveolodentar pătrund în partea externă a cimentului, realizînd o mai bună fixare a dintelui la alveolă (5).

Dentina, de culoare albă, este un țesut dur, cu structură similară celei a osului, dar diferită de acesta din cauză că nu conține celule, vase și nervi. Compoziția biochimică a dentinei este similară celei a osului, conținînd 62—70% substanțe minerale (fosfați de calciu și magneziu) și 30—38% substanțe organice, în care 10—15% este apă. Microscopic dentina apare străbătută de numeroase canalicule, care se deschid cu un capăt în cavitatea pulpară, iar celălalt capăt închis ajunge pînă la smalț sau la ciment. Canaliculele dentinale



conțin o fibră Tomeș, prelungire externă a odontoblaștilor — un strat monocelular situat la periferia pulpei dentare. Între canaliculele dentinale este o matrice organică cu fibre colagene dispuse în rețea, în ochiurile căreia se găsește componenta minerală, constituită din cristale de hidroxiapatită. Cristalele de hidroxiapatită conferă dintelui duritate și rezistență la compresiune, iar colagenul îi dă elasticitate la forțele tensionale care rezultă prin masticăția alimentelor solide. Dentina, ca și osul, este supusă permanent unui proces de neoformare și resorbție, dar intensitatea procesului este de 3 ori mai redusă decât în os (16).

*Pulpa dentară*, găzduită în cavitatea din interiorul dintelui, conține țesut conjunctiv, o bogată rețea vasculară sanguină și limfatică și nervi. Cavitatea pulpară este limitată de un strat de odontoblaști imediat sub dentină, celule care, cu trecerea timpului și maturarea dintelui, micșorează cavitatea pulpară, prin creșterea progresivă a stratului de dentină. Procesul se oprește la un moment dat, după care cavitatea pulpară rămîne de dimensiuni constante, odontoblaștii viabili trimițînd în tubii dentinali prelungiri cu rol în nutriția dentinei și mai ales în sinteza matricei predentinală, care se găsește înspre cavitatea pulpară și este mai slab mineralizată decât dentina externă. Celulele din partea centrală a pulpei dentare (histiocyte, fibroblaști foarte tineri etc.) sînt mai rare, mai puțin diferențiate și cu funcții diferite. Fibrele conjunctive sînt mai ales fibre reticuline și foarte rare fibre colagene. Rețeaua vasculară sanguină foarte bogată se capilarizează în jurul odontoblaștilor, în schimb, limfaticile sînt rare și de calibru redus. Nervii, constituiți din fibre mielinice și amielinice, formează o rețea pulpară bogată, fibrele

mielinice se distribuie în special pereților vasculari, iar cele amielinice formează plexuri periodontoblastice. Dentina se pare că nu are fibre nervoase, terminațiile nervoase oprindu-se în predentină. Prin înregistrarea curenților de acțiune s-a dovedit că, indiferent de natura sa, orice stimul interior (termic, mecanic, chimic sau osmotic) provoacă durere. Probabil că diverșii stimuli acționează asupra fibrelor Tomeș și acestea transmit impulsuri corpului odontoblaștilor care, la rîndul lor, le transmit rețelei nervoase din jurul lor. Pulpa nu transmite informații termice decât din zonele externe, reacționînd la căldură între 42 și 62° și la rece sub 7°. Durerea produsă de freza dentară pare a fi declanșată de încălzirea pulpei, dovadă fiind dispariția ei prin răcirea cu apă. Pulpa dentară transmite și impulsuri generate de compresiunea mecanică a dintelui și posedă de asemenea chemoreceptori sensibili la acetilcolină, soluții de KCl, necroză etc.

*Parodontiul* are 2 componente: parodontiul moale și dur. Parodontiul moale este constituit din gingie și ligamentul alveolodentar (membrana parodontală), care înconjoară cea mai mare parte a rădăcinii dintelui și este format din țesut conjunctiv vascular, interpus între ciment și perețele alveolar. Ligamentul alveolodentar conține fibre colagene groase, sub formă de mănunchiuri cu direcții diferite, celule conjunctive (fibroblaști, histiocyte etc.), substanță fundamentală redusă, numeroase vase și nervi și deține un rol deosebit în fixarea dintelui în alveola dentară.

Parodontiul dur este format din cimentul dentar descris anterior și perețele osos al alveolei dentare, format din țesut osos compact cu sisteme haversiene complete și incomplete. Perețele intern al alveolei este străbătut de numeroase vase și nervi



pentru ligamentul alveolodentar, de aceea se mai numește lama cribri-formă (6a).

Metabolismul mineral al dinților se desfășoară și este controlat de aceiași factori care intervin și în metabolismul osos. Formarea și erupția dinților, precum și depunerea ulterioară a sărurilor minerale, este stimulată de hormonul somatotrop, hormonii tiroidieni și vitamina D; de asemenea anumiți factori metabolici, cum ar fi: disponibilitatea de calciu și fosfați, cantitatea de vitamină D, nivelul secreției de parathormon etc., intervin în special în depunerea sărurilor în timpul formării dinților (16).

Sărurile minerale ale dinților, la fel ca și cele osoase, sînt constituite din hidroxiapatită, care absoarbe carbonați și diverși cationi, pe care îi leagă în structura cristalului. Experimental s-a demonstrat că permanent la nivelul dinților au loc procese de depunere de noi săruri minerale și de mobilizare a sărurilor vechi, procesul avînd loc la nivelul cimentului și dentinei și, extrem de puțin intens, și la nivelul smalțului (ale cărui schimburi ionice au loc cu sărurile prezente în salivă). Mecanismele depozitării și reabsorbției substanțelor minerale din dentină sînt necunoscute. Se presupune că micile prelungiri ale odontoblaștilor, care pătrund în tubii dentinici, absorb săruri minerale, dar și aduc săruri care să le înlocuiască pe cele mobilizate.

În perioada formării dinților este necesară prezența unor mici cantități de fluor, care se încorporează în structura biochimică a dintelui, sub formă de fluoroxiapatită, combinație ce are o rezistență deosebită la acțiunea acizilor. Fluorul, printr-un mecanism încă necunoscut, protejează dintele împotriva cariei, dinții cariati avînd un conținut de fluor mai

scăzut și o solubilitate în acizi mai mare decît dinții normali. S-a sugerat că fluorul s-ar combina cu mici cantități de metale, necesare pentru activarea enzimelor bacteriene, astfel bacteriile devenind inactive; de asemenea fluorul împiedică degradarea anaerobă a glucozei și formarea de acid lactic. Deși mecanismul anticariogen al fluorului nu este încă cunoscut, este demonstrat că dinții conțin cel mai mult fluor și anume (exprimat în mg/100 g); smalțul 116—180, dentina 56, în timp ce osul conține 49,5 diafiza și 11,87 epifiza, părul 15, creierul 0,7, ficatul 0,64 etc.

Ocluzia, definită prin raporturile care se stabilesc între dinții celor 2 arcade în cursul diferitelor mișcări ale mandibulei, deține importanță majoră în funcționalitatea aparatului dento-maxilar și eficiența masticației (38). Ocluzia, în afara rolului în dirijarea poziționării dinților pe arcadă în faza finală a erupției lor, reprezintă momentul în care contracțiile musculare se transformă în presiuni ocluzale, cu influențe fiziologice (sau distructive) asupra parodontiului, care, la rîndul lor, realizează adaptări reflexe ale ciclurilor masticatorii (7).

Importanța majoră a ocluziei explică multiplele studii care i-au fost dedicate și concepțiile care au dominat multă vreme asupra mecanismului ei. Diferitele orientări mai vechi și greșite (morfologică-ortodontică, mecanicistă etc.) au fost înlocuite cu orientarea funcțională, care, fără a nega caracterele morfologice ale ocluziei, accentuează în special aspectul ei funcțional, pentru că nu rareori un deficit morfologic poate fi compensat prin adaptări funcționale, care permit ca masticția să decurgă satisfăcător (6).

Suprafața multireliefată a dentei din regiunile laterale crește mult randamentul masticației, existînd



peste 25 de cuspizi activi, 86 creste primare active, 120 creste secundare, 26 fosete și 27 șanțuri interlobare și câteva zeci de șanțuri accesorii. Acest relief ocluzal permite ca, dezvoltând o presiune ocluzală redusă, să se obțină o măcinare mai bună a alimentelor, într-un timp mai redus și cu o solicitare liminară a structurilor aparatului dento-maxilar. Din acestea rezultă și rolul nefast al abraziunii cu ștergerea reliefului ocluzal, inițial afectând doar cuspizii activi și apoi întreaga suprafață ocluzală, care devenind plană reduce mult eficiența masticăției și mărește efortul de rezistență al structurilor parodontiale (6). În cazul unor suprafețe ocluzale plane, pe unitatea de suprafață presiunea de ocluzie trebuie să fie mai mare pentru a se obține triturarea alimentelor, mai ales că aceasta se realizează prin strivire și nu prin secționare, necesitând un efort excesiv din partea musculaturii, a parodontiului și a articulațiilor temporo-mandibulare (6).

Ocluzia funcțională trebuie să satisfacă 5 criterii după opinia emisă de Pankey, Maun și Schuyler (citați de Ene) (7) și anume:

1. Stopuri ocluzale — contacte realizate de cuspizi cu fosele antagoniste — stabile și simultane pe cât mai mulți dinți, când condiliile mandibulei se află în relație centrică (poziția cea mai înaltă, cea mai posterioară și neforțată a condililor în cavitatea glenoidă), și în intercuspidadă maximă, în aceste condiții intensitatea forței care se exercită pe fiecare dinte fiind mai mică. Contactele între cuspizi și fosetele antagoniste se fac în plan vertical și, când sînt corecte, nu permit deplasări nici în plan vertical și nici în plan orizontal. Schimbarea axului unui dinte din diverse motive (carie proximală, refacere ocluzală necorespunzătoare, suprasarcini etc.) face ca presiunile

obișnuite determinate de contracțiile musculare să devină nocive pentru membrana parodontală și să se producă liză osoasă alveolară. Dar parodontiul suferă o degenerescență hialină și atunci cînd din diverse cauze dintele nu mai este supus presiunilor ocluzale. Traumatizări ale parodontiului pot apărea și în cazul unor dinți în poziție normală și cu transmitere a forțelor ocluzale în axul lung al dintelui, atunci cînd parodontiul este slăbit din diverse cauze, sau cînd acționează îndelung forțe prea mari (7).

2. Ghidaj (determinant) anterior în acord cu mișcările funcționale și cu posibilitățile articulației temporo-mandibulare. Mișcările mandibulei, în marea majoritate automatizate, au la bază reflexe perfecționate de-a lungul dezvoltării filogenetice și sînt ghidate local de 2 factori, care determină direcția mișcării: ghidajul posterior, reprezentat de articulația temporo-mandibulară și ghidajul anterior, dependent de tipul de contact dintre dinții frontali, maxilari și mandibulari. Dinții frontali au mare importanță în ghidarea aproape a tuturor mișcărilor mandibulare, protejînd parodontiul dinților cuspidati împotriva forțelor orizontale, care se generează în cursul mișcărilor de propulsie și de diducție ale mandibulei. Prin această ghidare dinții frontali asigură mișcările mandibulare astfel încît să poată produce cu ușurință dezangrenarea dinților laterali, cînd forțele orizontale cresc la niveluri periculoase pentru ei. Mișcările mandibulei în articulația temporo-mandibulară constituie mișcări extreme, în timp ce mișcările segmentului anterior al mandibulei, limitate de către musculatură, sînt mișcări funcționale, care realizează contactul dinților anteriori. Dar contactul dintre dinții anteriori, care dirijează mișcările segmentului ante-



rior al mandibulei în propulsie, dirijează și mișcările de lateralitate ale mandibulei — ghidajul antero-lateral. Un rol fundamental în dirijarea mișcărilor de lateralitate ale mandibulei are caninul superior, care, în afara altor proprietăți, posedă o sensibilitate proprioceptivă extrem de ridicată, grație căreia, atunci când forțele orizontale care acționează asupra lui ating o anumită limită, se produce scăderea intensității contracției musculare. De altfel terminațiile nervoase parodontiale sînt extrem de sensibile la variații minime de presiune și ca urmare interferențe minime modifică stereotipul funcționalității musculare și mandibula realizează o ocluzie de conveniență (de vecinătate), situație nouă în care poziția condililor devine asimetrică, ceea ce poate influența negativ parodontiul, un mușchi sau un grup de mușchi, provocînd un spasm care poate determina abraziuni ale reliefului dentar, slăbirea parodontiului, afectarea pulpei dentare, sau se manifestă ca o crampă dureroasă a musculaturii temporo-mandibulare sau a mușchilor învecinați. Repetarea contactului patologic duce la transformarea mișcării mandibulare de necesitate în mișcare reflexă automatizată (7).

3. Dezocluzia tuturor dinților laterali cuspidai, cînd mandibula este în propulsie, pînă la ajungerea dinților frontali în poziția cap-la cap. Contactul între dinții laterali, observat uneori în cursul mișcării de propulsie a mandibulei, este generator de tulburări, deoarece deviază mandibula de partea opusă. Alteori acest contact prematur apare chiar în momentul cînd dinții se află în poziție cap-la cap. În ambele cazuri acest contact trebuie înlăturat. Prezența unui molar extruzat, sau a unei prelungiri a mucoasei care acoperă molarul de minte inferior, are ca re-

zultat extruzia dinților anteriori în partea opusă contactului traumatogen, iar în cazul cînd molarul de minte superior este răspunzător de tulburarea mișcării mandibulei, fenomenele descrise sînt prezente de aceeași parte (7). Pierderea timpurie a molarului inferior de 6 ani produce mezioversiunea molarilor 2 și 3, cu alterări ale dinților frontali superiori și, cînd mandibula face mișcări de lateralitate, contacte patologice între cuspidii disto-vestibulari inferiori și cei palatinali de partea inactivă (7). Multiple alte situații se pot întîlni în practica stomatologică, în care propulsia mandibulei nu produce desangrenarea totală a dinților cuspidai, situații care creează contacte traumatogene cu consecințe severe (7).

4. Dezocluzia tuturor dinților cuspidai de partea inactivă cînd mandibula face mișcarea de lateralitate, deoarece toate contactele de partea inactivă sînt, nu numai inefficiente funcțional, dar generatoare de traume. Asemenea contacte traumatizante, evitate de pacient prin mișcări de lateralitate a mandibulei deoarece sînt dureroase, trebuie adesea să fie puse în evidență de către stomatolog prin efectuarea de mișcări mandibulare de diducție (7).

5. Absența interferențelor dinților cuspidai de partea activă în timpul mișcărilor de lateralitate provocate prin ghidajul antero-lateral de aceeași parte, deoarece orice contact al unui dinte cuspidat care împiedică ghidajul antero-lateral de aceeași parte este traumatogen și trebuie înlăturat. Uneori dinții anteriori nu pot realiza dezocluzia din cauza unor raporturi necorespunzătoare între arcade, dezocluzia dinților laterali de partea inactivă trebuind să fie făcută de dinții cuspidai de partea activă. Alteori dinții anteriori au parodontiul alterat și nu mai pot su-

porta ghidarea, nici a mișcărilor de propulsie și nici a celor de lateralitate și este necesar ca unii dinți cuspidati să realizeze contact de grup cu dinții anteriori. Pierderea dinților antagoniști, protezele necorespunzătoare, tratamentele ortodontice incorecte, realizarea protetică a unei ocluzii morfologic inadecuate prin înălțimea și panta externă a cuspidilor mandibulari sau înălțimea cuspidilor orali, punți frontale care rea-

lizează un ghidaj antero-lateral prea deschis față de înălțimea cuspidilor dinților laterali etc. sînt alte cauze de interferență de partea activă (7).

Aceste 5 criterii, cele mai importante pentru realizarea unei ocluzii funcționale, au ca rezultat masticția ușoară, bilaterală, lipsa tasării alimentelor între dinți și a contactelor dinți-mucoasă și o solicitare minimă a aparatului dento-maxilar (7).



## FIZIOPATOLOGIA MASTICAȚIEI

Procesul masticăției se efectuează normal numai în condițiile integrității morfofuncționale a aparatului dento-maxilar și a mecanismelor nervoase de reglare. Actul normal al masticăției cuprinde mișcări de deschidere și închidere a orificiului bucal (coborîrea și ridicarea mandibulei), introducerea unei cantități adecvate de alimente în gură și mișcările propriu-zise de masticăție, toate aceste procese putînd fi tulburate în anumite condiții patologice (43).

Aportul de alimente poate fi îngreuiat prin dificultățile deschiderii suficiente a gurii, din cauza unor afecțiuni ale buzelor (inflamații acute, plăgi labiale, arsuri, retracții cicatriceale posttraumatice sau postcaustice, *lupus vulgaris* etc.), sau ca urmare a contracturii maseterilor (trismus), consecutivă unor afecțiuni ale articulației temporo-mandibulare (plăgi, traumatisme, artrite, leziuni sau luxații meniscale etc.), a unor inflamații de vecinătate (abces peritonsilar etc.), a unor procese inflamatorii dentare, sau a tetanosului.

Procesul masticăției necesită o anumită forță masticatorie și un anumit timp de masticăție. Forța masticatorie scade în cazul unor malformații bucale („gura de lup”), anomaliilor de poziție ale dinților și maxilarului, dar mai ales în cazul unor leziuni dentare (parodontopatii avansate, periostite alveolare, pulpite, pioree alveolară etc.) care slăbesc fixitatea dinților, precum și în stoma-

titele grave: bacteriene, toxice (săruri ale metalelor grele), scorbutice, leucemice, agranulocitare etc. Leziunile dentare, ca de altfel și leziunile limbii și leziunile difuze ale mucoasei bucale și ale gingiilor, determină și scurtarea timpului de masticăție, din cauza durerii provocate de mestecatul alimentelor, scăzînd astfel eficiența procesului. Leziunile căilor aferente și eferente (paralizii de trigemen sau facial etc.) și ale centrului deglutiției sînt extrem de rare și cînd se produc afectează și masticăția în cadrul unor tulburări mai complexe. În sfîrșit, tulburări ale masticăției sînt uneori consecința unor afecțiuni psihice (nevroze avansate, psihopatii etc.) (43).

Cea mai importantă cauză a tulburărilor masticăției este fără îndoială starea dentiției, eficiența masticăției diminuînd progresiv cu scăderea suprafeței triturante dentare și a unităților motorii. Dar și tratamentele stomatologice incorect efectuate, modificînd morfologia dinților și mai ales fețele lor ocluzale, pot determina disfuncții ocluzale cu consecințe severe asupra masticăției. Menționăm, după Ene (8), principalele cauze ale acestor disfuncții ocluzale iatrogene; obturații sau microproteze care modifică ghidajul anterior și antero-lateral, limitează mișcările mandibulare și realizează contacte premature sau necorespunzătoare, avînd ca urmare iritarea parodontiului și migrarea dinților; sle-

fuirea incorectă a suprafeței ocluzale a dinților și a pantelor de ghidaj în vederea echilibrării ocluzale; tratamentele ortodontice care urmăresc rezultate estetice și nu raporturi ocluzale funcționale; extracții neurmate de tratament proteic, mai ales la tineri, provocând migrări sau versiuni dentare. Modificări importante ale ocluziei mai pot fi provocate și de fracturi ale oaselor maxilare cu deplasări ale fragmentelor, în general foarte greu de redus corect, precum și deplasările dinților consecutive proceselor inflamatorii sau neoplazice (8).

Disfuncțiile ocluzale sînt caracterizate prin contacte premature, care stimulează proprioceptorii parodontiali, declanșînd reflexul miotatic și tulburînd activitatea musculară normală și sinergică. Instalarea unei ocluzii de necesitate impune un alt tip de activitate musculară, mușchii solicitați intensiv, fără pauze, devin dureroși, obosesc și apoi se instalează un spasm, care alterează suplimentar irigația mușchiului (8). Ocluzia de necesitate poate fi tolerată fără consecințe nocive pentru parodontiu, mușchi și articulațiile temporo-mandibulare, devenind o ocluzie de obișnuință. Dacă însă solicitările impuse de ocluzia de necesi-

tate depășesc posibilitățile de adaptare ale parodontiului, se ajunge la mobilitate dureroasă, liză osoasă, dureri dentare și chiar pierderea dinților suprasolicitați, sau se produce obosirea unui grup muscular cu instalarea consecutivă a spasmului dureros, sau în sfîrșit se instalează leziuni articulare cu manifestări caracteristice (8).

Consecințele tulburărilor de masticație sînt urmarea deglutiției unor fragmente alimentare insuficient fărâmițate, care pot provoca lezarea mecanică a mucoasei esofagiene și gastrice, de aceea unele afecțiuni gastrice au fost atribuite încă de multă vreme tulburărilor masticatorii; de asemenea masticatia insuficientă întîrzie evacuarea conținutului gastric și diminuează digestia și absorbția, cel puțin a unor alimente. S-au descris și stări de denutriție consecutiv tulburărilor de masticație, datorite faptului că bolnavii evită să mănince alimente consistente care se mestecă mai greu. S-au mai atribuit tulburărilor de masticație o serie de afectări digestive (intestinale, hepatobiliare etc.) sau extradigestive (cardiace, nervoase etc.), dar corelațiile dintre aceste afecțiuni nu sînt dovedite concludent.

### Bibliografie selectivă

1. BASTIAN M. — *Chir. Dent. Fr.*, 1973, 10, 63.
2. BLOM S. — *Acta Physiol. scand.*, 1960, 49, suppl. 170, 1—97.
3. CREED R. S., DENNY-BROWN D., ECCLES J. C., LIDDEL E. C., SHERINGTON C. S. — *Reflex Activity of the Spinal Cord*. Ed. Clarendon, Oxford, 1932.
4. DAVENPORT W. — *A Digest of Digestion*, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975.
5. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RĂMNICEANU C. — *Histologia*, Edit. Didactică și Pedagogică, 1970, pag. 105—117.

6. DUMITRESCU ST., COCA I. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, 26, 4, 283.
7. ENE L. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, 26, 3, 187.
8. ENE L. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, 26, 4, 263.
9. FARRELL J. H. — *Brit. dent. J.*, 1958, 100, 149.
10. FONTENELLE A., WODA A. — *Activité tonique et posture de la mandibule. Mastication. Deglution*. In: „Orthopédie dento-faciale” (sub red. Chateau M.), J. Prêlat, Paris, 1976, p. 245—280.
11. GAIRNS K. — *J. Dent. Res.*, 1956, 35, 958.
12. GILLINGS B. R., GRAHAM C. H., DUCKMANTON N. A. — *J. Prosth. Dent.*, 1973, 29, 616.



13. GIBBS C. M., SNIT S. R., BENZ S. T. — *J. Prosth. Dent.*, 1973, 30, 283.
14. GOLDBERG L. J. — *Arch. oral Biol.*, 1972, 17, 585.
15. GREENFIELD B. E., WYKE B. — *Nature (Lond.)*, 1966, 211, 940.
16. GUYTON A. C. — *Textbook of Medical Physiology*, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975.
17. HAMADA T., TAKATA M., KAWAMURA Y. — *J. Physiol. Soc. (Jap.)* 1970, 33, 210.
18. HANNAM A. G., MATTEWS B., YEMM R. — *Arch. oral Biol.*, 1969, 14, 415.
19. HUGELIN A. — *Arch. ital. Biol.*, 1961, 99, 244.
20. JERGE C. R. — *J. Prosth. Dent.*, 1964, 14, 667.
21. KALLEN F. C., GANS C. — *J. Morph.*, 1972, 136, 385.
22. KAWAMURA Y. — *Actualités odontostomat.*, 1973, 102, 383.
23. KAWAMURA Y., KATO I., TAKATA M. — *J. Dent. Res.*, 1967, 46, 1356.
24. KIDOKORO Y., KUBOTA K., SHUTO S., SUMINO R. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 695.
25. KIDOKORO Y., KUBOTA K., SINTO S., SUMINO R. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 709.
26. KLINEBERG I. J., GREENFIELD B. E., WYKE B. D. — *Arch. oral Biol.*, 1970, 16, 1463.
27. KNAP F. J., RICHARDSON B. L., BOGSTAD J. — *J. Dent. Res.*, 1970, 49, 289.
28. LUND J. P. — *Experiments of the Neural Mastication*, These Ph. D. Univ. Western Ontario, 1969.
29. MAGOUN H. W., RONSON S. W., FISHER C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Lond.)*, 1933, 30, 292.
30. McNAMARA J. A. — *Amer. J. Anat.*, 1973, 138, 197.
31. MORIMOTO T., TAKATA M., KAWAMURA Y. — *Brain Res.*, 1972, 43, 285.
32. MUNRO R. R., GRIFFIN C. — *Arch. oral Biol.*, 1965, 10, 981.
33. MURPHY T. R. — *Arch. oral Biol.*, 1970, 11, 827.
34. NAKAMURA Y., GOLDBERG L., MIZUNO N., CLEMENTE C. D. — *Brain Res.*, 1970, 18, 241.
35. NAKAMURA Y., NAGASHIMA H., MORI S. — *Brain Res.*, 1973, 57, 15.
36. OLIVERAS J. L., WODA A., GUILBAUD G., BESSON J. M. — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1973, 276, 2705.
37. POSSELT U. — *Int. Dent. J.*, 1961, 11, 331.
38. SAADOUN A. P. — *Rev. franc. Odonto-Stomatol.*, 1972, 19, 392.
39. SAMINO R. — *Central Neural Pathways Involved in the Jaw Opening Reflex in the cat*. In: „Oral-facial Sensory and Motor Mechanisms (sub red. Dorner și Kawamura Y.)”. Appleton-Century Crafts, New York, 1977, p. 315—32.
40. SESSLE B. J., SCHMITT A. — *Arch. oral Biol.*, 1972, 17, 1597.
41. SILVERMAN L. — *Oral Physiology*, C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1961.
42. TAYLOR A., CODY F. W., BOSLEY M. A. — *Exp. Neurol.*, 1973, 38, 99.
43. TEODORESCU EXARCU I. — *Reglarea digestiei și absorbției în vol. Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos*. Edit. Medicală, București, 1978, p. 862.
44. WICTORIN L., BJÖRN H., LUNDBERG M. — *J. Prosth. Dent.*, 1971, 26, 236.
45. WODA A., FONTENELLE A. — *Cinématique: Organisation générale du système nerveux; les récepteurs et leur rôle*, in vol. *Orthopédie dento-faciale* (sub red. Chateau M.), J. Prêlat, Paris, 1976, p. 196—244.

## SECREȚIA SALIVARĂ

Glande mucoase orale au toate vertebratele terestre, dar glande salivare adevărate cu roluri digestive sînt prezente numai la mamifere. Există o mare varietate atît în privința numărului și structurii glandelor salivare la diverse specii, cît și a compoziției chimice a salivei secretată de diferitele glande salivare.

La om saliva este secretată în special de către cele 3 perechi de glande salivare mari (parotidele, submaxilarele și sublingualele) și secundar de către glandele salivare parietale și glandele mucoase prezente în mucoasa bucală (6).

Saliva deține multiple și complexe roluri digestive și de protecție (6). Prin amilază, saliva inițiază digestia unor polizaharide (amidon, glicogen). Acțiunea enzimei, începută în gură, continuă în stomac pînă ce aciditatea sucului gastric o inactivează și are ca rezultat transformarea în dizaharide a aproximativ 75% din amidonul bine mestecat. Un rol deosebit deține saliva în formarea bolului alimentar, apa salivară realizînd înmuierea fragmentelor alimentare, astfel fiind ușurată acțiunea masticăției de a le fărîmița, iar mucina conglutinează fragmentele într-un bol cărui a fi acoperă suprafața, favorizînd deglutiția. Saliva solubilizează constituenții alimentari, aceștia putînd influența receptorii gustativi numai dacă sînt dizolvați. Acest rol apare ca deosebit de important pentru reglarea ingestiei alimentare, precum și

pentru reglarea reflexă a secreției diverselor sucuri digestive. Secreția salivară protejează mucoasa bucală de acțiunile corosive ale unor substanțe acide sau bazice, precum și de variațiile termice (substanțe prea reci sau prea calde). Prin înlăturarea permanentă a particulelor alimentare rămase între dinți și a celulelor descuamate, care ar putea servi ca mediu nutritiv pentru diverși microbi, saliva deține rolul de curățire mecanică a gurii. Prin curățirea mecanică a gurii, prin pH-ul ușor acid și mai ales prin substanțele bactericide pe care le conține (lizozim, bactericidină, imunoglobuline, sulfocianat de K etc.), saliva deține un rol important în prevenirea infecțiilor digestive, iar xerostomia se însoțește de infecții cronice ale dinților și mucoasei bucale. Saliva este necesară și pentru realizarea vorbirii, uscăciunea gurii îngreunînd vorbirea (6). Variațiile cantitative ale secreției salivare sînt condiționate de starea de hidratare a organismului, în deshidratare existînd xerostomie care declanșează senzația de sete și semnalizează necesitatea unui aport hidric, mecanism deosebit de important pentru menținerea echilibrului hidric al organismului. La animalele lipsite de glande sudoripare, prin evaporarea salivei, favorizată de polipnee, se pierde din organism o cantitate mare de căldură, modificările salivăției constituind la aceste animale un



important mecanism în cadrul termolizei. În sfârșit, trebuie menționat că saliva reprezintă și o cale de eliminare a o serie de substanțe de catabolism protidic (uree, acid uric, creatinină), eliminări crescute la uremici, a unor substanțe toxice anorganice și organice (săruri de plumb,

mercur, bismut, iod etc.), a unor medicamente și a unor virusuri (rabie, poliomielită, parotidită epidemică). Aceste multiple roluri explică diversele consecințe mecanice, gustative și trofice ale xerostomiei, precum și tulburările digestive și de absorbție intestinală.

## Anatomia funcțională a glandelor salivare

Peste 90% din secreția salivară este rezultatul activității glandelor salivare mari (parotide, submaxilare și sublinguale), restul fiind secretat de către glandele parietale care tapetează întreaga mucoasă bucală, cu excepția părții anterioare a palatului dur și a gingiilor.

Glandele salivare mari sînt de tip racemic, adică au structura unui ciorchine de strugure, fiind constituite dintr-un sistem tubular care se ramifică progresiv, la capătul celor mai mici canalicule fiind acinii, asemănători boabelor de strugure. Fiecare glandă salivară mare este acoperită de o capsulă conjunctivă din care se desprind septuri, care împart glanda în lobi și apoi în lobuli. La rîndul lor, lobulii — unitatea morfofuncțională a glandei salivare —, sînt constituiți dintr-un sistem de canale intralobulare, din care se desprind canalele intercalare terminate cu acini. Lobulul salivar are irigație sanguină și limfatică și inervație proprii și este drenat de un canal unic (7).

### Acinii salivari

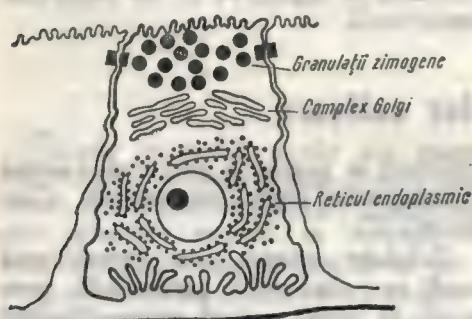
Acinii salivari au structură diferită în diversele glande salivare și chiar în aceeași glandă, unii fiind constituiți exclusiv din celule seroase sau mucoase, alții fiind micști și conținînd atât celule mucoase cît și seroase, acestea din urmă situate

obișnuit la periferia acinului și avînd forma unui corn (semilunele Giannuzzi) (7).

*Celulele seroase*, de formă mai mult sau mai puțin piramidală, prezintă la polul apical microvilozități și la polul bazal numeroase repliuri ale membranei și uneori interdigitații de la o celulă la alta, dispozitive structurale legate de capacitatea de secreție crescută a acestor celule. Nucleul situat central este mare și veziculos, reticulul endoplasmic foarte bine dezvoltat este situat în partea bazală a celulei și constă din veziculele turtite așezate paralel și purtînd pe membrană ribosomi, formațiuni la nivelul cărora are loc sinteza de proteine. În partea apicală a celulei se află complexul Golgi, din care se desprind vezicule cu dublă membrană și diametrul de 1—2  $\mu$  — granulațiile zimogenice —, în care se găsesc enzimele (fig. 9). Stimularea activității secretoare prin pilocarpină este urmată de eliberarea conținutului glandelor în citoplasmă sau în lumenul acinar, după fuzionarea membranei granulelor cu membrana apicală, după care era loc proliferarea reticulului endoplasmic, acumularea secreției în cisterne și formarea de noi granulații în citoplasmă. Blocarea secreției prin atropină provoacă acumularea granulelor zimogene, cu reducerea concomitentă a reticulului endoplasmic.

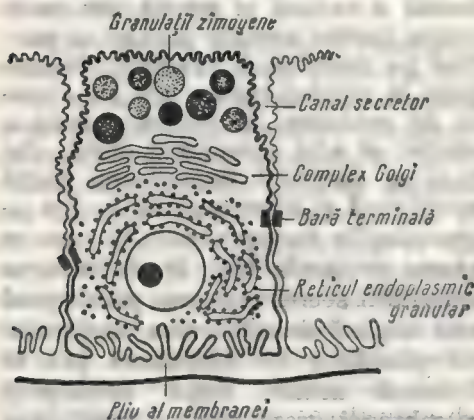
**Celule mucoase**, de formă asemănătoare cu a celulelor seroase, se diferențiază de acestea prin nucleu, care este situat spre polul inferior al celulei, este unic, intens colorat, și prin granulele de secreție (granule

lare (pasajele Boll), scurte și strîmte, cu peretele constituit dintr-un strat unic de celule mici, cuboide, cu nucleu mare și citoplasmă puțină cu foarte rare granule. Urmează ducturile intralobulare (canalele striate sau



**Fig. 9** — Celulă seroasă din glanda parotidă (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

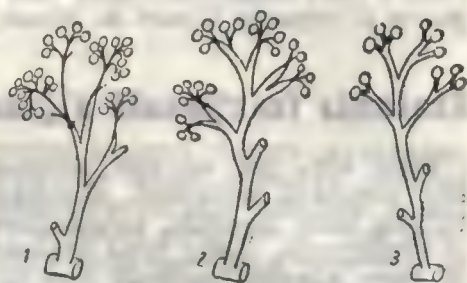
de mucinogen) mari, translucide, sub formă de flocoane numeroase, slab individualizate, dînd celulei un aspect noros (fig. 10).



**Fig. 10** — Celulă mucoasă din glanda submaxilară (reprodusă după Minaire Y și Lambert R., 1976).

### Ducturile salivare

Ducturile salivare au structură și funcții diferite (fig. 11). Acinii se continuă direct cu ducturile interca-



**Fig. 11** — Reprezentare schematică a sistemului de ducturi salivare la om. 1 — Parotidă, 2 — Submaxilară, 3 — Sublinguală, Zonele negre — ducturi intercalare; zonele hașurate — ducturi striate; zonele albe — ducturi interlobulare și interlobare (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

canalele Pflügger), avînd peretele format de asemenea dintr-un strat unic de celule înalte, prevăzute cu microvilozități la polul apical, dovadă a unei intense activități absorbitive, cu nucleu central și citoplasmă eozinofilă spre polul apical și bazofilă spre polul opus. În citoplasma supranucleară se găsesc granule cu diametrul de aproximativ  $0,25 \mu$ , care conțin produșii de sinteză ai celulei, ce vor fi secretați în lumenul tubilor. Caracteristica acestor celule este prezența în zona subnucleară a unor striatii perpendiculare pe membrana bazală, constituite din mitocondrii așezate în șir, datorită unor invaginări ale membranei bazale. Această structură „în perie” mărește foarte mult suprafața celulei și facilitează procesele intense de reabsorbție și secreție, realizate cu energia eliberată, sub influența activității metabolice intense, catalizată de enzimele mitocondriale. O structură similară se mai găsește la



nivelul tubilor contorți renali. În continuare, urmează ducturile interlobulare sau excretoare, cu peretele alcătuit din două straturi celulare, un strat superficial cilindric și un strat profund turtit. Structura canalelor excretoare se menține pînă aproape de terminarea lor în gură, cînd epiteliul devine stratificat și exfoliativ (7).

Structura generală a glandelor salivare descrisă anterior prezintă anumite particularități la nivelul principalelor glande (7).

**Glandele parotide**, cele mai mari glande salivare ale omului, cîntărind la adult 20—30 g fiecare, sînt glande exclusiv seroase, constituite din acini formați din 2—6 celule seroase situate pe o membrană bazală, lumen îngust, filiform. Între celulele seroase și membrana bazală se găsesc celule mioepiteliale (celule „în coșuleț”), de formă stelată, cu prelungiri lungi, care prin contracția lor ajută la împingerea salivei preformată în lumenul ducturilor intercalare. Fibrele nervoase amielinice din jurul acinilor străbat membrana bazală și se distribuie celulelor seroase. Sistemul de canale are structura descrisă anterior, cu mențiunea că ducturile striate sînt bine dezvoltate, în legătură cu rolul lor fiziologic important. În final, saliva secretată de glandele parotide se elimină în gură prin canalul Stenon, care se deschide în dreptul celui de al doilea molar superior.

**Glandele submaxilare**, în formă de nucă turtită, cîntăresc la adult 8—10 g fiecare și sînt glande mixte, în care raportul dintre celulele seroase și cele mucoase este de 4/1. La om predomină acinii seroși, cei mucoși sînt rari, cei mai mulți acini fiind micști. Canalele intercalare seamănă cu cele ale parotidei, iar canalele intralobulare sînt constituite, în canalul striat din celule striate identice

cu cele din canalele corespunzătoare parotidiene, iar în canalul granular, învecinat acinului, din celule bogate în granule de secreție, mai ales cînd glanda este în repaus funcțional. Nu se cunoaște natura secreției lor, dar se știe că numărul granulelor scade în timpul activității secretore. Între acini există terminații nervoase amielinice, vasomotoare și sensitive, care nu ajung însă în contact cu celulele acinoase. Sistemul ductular al submaxilarei se colectează într-un canal larg — canalul Warton —, care se deschide pe planșeul bucal în vîrfurile carunculei sublinguale, lateral de frîul lingual.

**Glandele sublinguale**, de formă alungită, cîntărind la om 2—3 g fiecare, sînt glande predominant mucoase, raportul între celulele seroase și cele mucoase fiind de 1/4. Canalele intercalare și intralobulare sînt slab dezvoltate, deoarece procesele de reabsorbție și secreție sînt foarte reduse. Terminațiile nervoase amielinice pătrund profund printre celulele acinilor. Spre deosebire de celelalte glande salivare, sublingualele obișnuite nu sînt drenate de un canal excretor unic, ci de 5—15 canale mici și scurte — ducturile Rivinus —, care se deschid pe mici papile situate de-a lungul crestei plicii sublinguale. Adesea porțiunea anterioară a glandei este drenată de un canal larg — canalul Bartholin —, care se deschide lîngă canalul Warton.

**Glandele parietale** determinate în mucoasa bucală, sînt grupate în special labial (fața internă a buzelor), jugal (fața internă a obrazului) și palatinal (partea posterioară a palatului, vîl și luetă). Aceste glande salivare minore, reprezentate de mici acini glandulari seroși sau mucoși, situați în corionul mucoasei, secretă un lichid hipoton, care nu conține nici amidon, nici bicarbonat și este sărac în fosfați.



## Vascularizația glandelor salivare

Vascularizația glandelor salivare este foarte abundentă comparativ cu volumul lor și crește de câteva ori în timpul perioadei de activitate, demonstrând strinsa legătură dintre irigație și funcția secretoare. Astfel la cîine debitul sanguin de repaus al submaxilarei este de aproximativ 0,3 ml/g/min (de 20 de ori mai mare decît debitul sanguin al mușchiului în repaus), iar consecutiv stimulării parasimpatice crește de 5 ori.

Glandele salivare își primesc sîngele arterial din artera carotidă externă, parotidele din artera auriculară posterioară, submaxilarele din arterele facială și linguală și sublingualele din arterele sublinguală și submentonieră. În interiorul glandei ramificațiile arteriale sînt calcate pe cele ale rețelei de canale. În lobuli arteriolele formează un prim plex în jurul ducturilor intralobulare, iar ramuri plecate din acest plex formează un nou plex capilar în jurul acinilor. Cea mai mare parte a irigației arteriale în lobuli se face în contracurent cu direcția fluxului salivar, dispoziție foarte importantă pentru transformările pe care le suferă saliva primară în timpul cît străbate ducturile. De altfel activitatea de transport activ a ducturilor este favorizată și de irigația lor mai bogată compara-

tiv cu cea a acinilor. Plexurile capilare din jurul ducturilor și al acinilor se colectează în venule care însoțesc canalele excretoare. S-au descris numeroase anastomoze arteriovenoase, similare cu vasele juxtaglomerulare din rinichi, prevăzute cu celule epiteliale mari, la fel cu cele descrise la nivelul aparatului juxtaglomerular. Rolul lor nu este încă cunoscut. În apropiere de hilul glandelor unele vene prezintă dilatații sacciforme, care ar servi ca rezervor, mărind retrograd presiunea în circulația capilară în timpul activității secretoare.

Limfa, drenată din spațiile periacinoase, este colectată de vase limfatice care au un traiect similar cu cel al sistemului de canale și cu vasele sanguine și se termină în ganglionii cervicali superficiali și profunzi.

## Inervația vegetativă a glandelor salivare

Inervația vegetativă a glandelor salivare este asigurată de fibre nervoase parasimpatice și simpatice, care exercită influențe majore asupra secreției, fluxului sanguin, activității mușchiului neted ductular, troficii și metabolismului glandelor salivare (a se vedea subcapitolul „Reglarea secreției salivare”).

## Compoziția și mecanismele secreției salivare

Saliva din cavitatea bucală este un amestec al secreției celor 3 perechi de glande salivare mari și al numeroaselor glande mucoase accesorii diseminate în întreaga mucoasă bucală. Compoziția secreției diverselor glande salivare este diferită și rata fluxului secreției influențează de asemenea concentrația unora din

constituenții anorganici ai salivei. Aceste caracteristici stau la baza adaptării compoziției salivare în funcție de stimulul care declanșează secreția.

Secreția salivară la om este continuă, fiind întreținută de numeroși stimuli nervoși. În repaus și în lipsa unor stimulări bucale, debitul salivar



la om este de 0,3—0,5 ml/min, dar cu variații individuale foarte mari (1 la 30), datorită excitabilității diferite a mecanismelor nervoase de reglare. În timpul somnului debitul salivar este foarte redus (0,05 ml/min), consecutiv stimulării reflexe se ajunge la debite de 1,5—2,3 ml/min, iar după pilocarpină debitul poate ajunge la 5 ml/min. Din totalul secreției „bazale”, submaxilarele contribuie cu 70%, parotidele cu 25 % și sublingualele cu 5% (21). Creșterea activității secretoare sub influența stimulilor alimentari se realizează prin participarea diferită a diverselor glande salivare mari, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor introduse în gură. În general, crește mai ales secreția parotidiană, care în cazul unor stimulări puternice poate ajunge chiar la dublul secreției submaxilare.

Cantitatea de salivă secretată zilnic la om variază între 1 000 și 1 500 ml, cea mai mare parte fiind secretată în timpul meselor (14). Comparativ cu alte organe secretoare digestive, glandele salivare elaborează pe gram de țesut un volum foarte mare de secreție. Astfel, în timp ce pancreasul în totalitate poate atinge o rată maximă de secreție de 1 ml/min, glanda submaxilară poate secreta 1 ml/g de țesut/min, deci, de 50 ori mai mult (16).

Greutatea specifică a salivei este obișnuit cuprinsă între 1 002 și 1 012, secreția tuturor glandelor salivare fiind ușor hiposmotică față de plasmă (6). Osmolaritatea salivară crește pe măsură ce este stimulată secreția, pînă ce se ajunge la rata maximă de secreție, cînd osmolaritatea salivară devine egală cu cea plasmatică. Osmolaritatea salivară crește consecutiv deshidratării și scade prin hidratare.

Reacția chimică a salivei mixte este ușor acidă, pH fiind variabil în-

tre 5,75 și 7,05 (14). Menținerea aproape constantă a reacției chimice salivare se datorează sistemelor tampon (bicarbonați și fosfați) și mucinei. Concentrația plasmatică a  $\text{CO}_2$  liber și combinat are o influență deosebită asupra pH-ului salivar, hiperventilația (și faza gastrică a digestiei) provocînd creșteri, iar hipoventilația scăderi ale pH-ului salivar. S-a acordat o mare importanță studiului pH-ului salivar, deoarece alcalinizarea salivei determină precipitarea sărurilor de calciu, care se depun pe dinți (tartrul dentar).

Saliva mixtă bucală este un lichid transparent, filant datorită mucinei, ușor opalescent din cauza leucocitelor și a resturilor de celule epiteliale și care conține aproximativ 99,4% apă și 0,6% reziduu uscat, din care 0,4 % sînt substanțe organice și 0,2% substanțe anorganice.

### Substanțele organice salivare

Substanțele organice salivare constau în special din proteine, de proveniență plasmatică sau sintetizate de către celulele glandelor salivare. Proteinele care se găsesc în salivă în concentrații de aproximativ 1/10 din cele plasmatică, conferă salivei anumite proprietăți fizice. Astfel, saliva parotidiană este apoasă și cu viscozitate redusă, iar cea submaxilară este viscoasă și filantă din cauza conținutului ridicat în mucoproteine. Creșterea ratei fluxului mărește conținutul de proteine secretate pe unitatea de timp, dovadă că producerea de proteine de către glandele salivare este mai lentă comparativ cu rata secreției lor. Electroforeza, cromatografia, și metodele imunologice au permis studiul detaliat al proteinelor salivare, demonstrînd că acestea diferă atât cantitativ cît și calitativ de cele plasmatică, existînd diferențe importante și între secrețiile diverselor glande.



Proteinele salivare constau din următoarele grupe principale:

— *Proteinele plasmatice* constituie aproximativ 20% din totalul proteinelor salivare și provin, probabil exclusiv, din glandele submaxilare. Prin imunoelectroforeză s-a precizat că în salivă se găsesc: prealbumină, albumină (reprezentând 10% din proteinele salivare),  $\alpha_1$ -glicoproteine,  $\alpha_1$ -antitripsină, ceruloplasmină,  $\alpha_2$ -macroglobulină, transferină,  $\beta$ -lipoproteine și imunoglobuline din clasele IgG, IgA și IgM. În afara IgA seric, în salivă se găsește IgA secretor, format din două molecule de IgA, sintetizat de plasmocitele și limfocitele din submucoasă, unite printr-un polipeptid (piesa J) și înconjurate de o glicoproteină — piesă secretore elaborată de epiteliul salivar. Prin metodele obișnuite de imunodifuziune la subiecți normali se poate evidenția în salivă doar prezența IgA, din care 80% se află sub formă de IgA secretor (19).

— *Enzimele salivare* sînt reprezentate de amilază, lizozim și kallikreină.

Amilaza salivară (ptialina) este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 50 000, care prin electroforeză pe acrilamidă s-a dovedit a fi constituită din mai multe izoenzime (în saliva parotidiană umană între 3 și 6 la diverși subiecți) (12). Mai concentrată în saliva parotidiană decît în cea submaxilară, ptialina este depozitată în condiții de repaus secretor în granulele zimogenice din celulele seroase acinare, reprezentînd 30—40% din conținutul proteic al acestora (13). Stimularea secreției glandulare este urmată de descărcarea conținutului granulelor secretore în lumen și sinteza de noi molecule de amilază activă de către ribozomii celulari, iar cînd stimularea continuă amilaza sintetizată nu

mai este depusă în granulele zimogenice, ci este descărcată direct în lumenul glandular. Amilaza salivară are pH optim de acțiune 6,9, necesită pentru a fi activată  $\text{Cl}^-$  și  $\text{Ca}^{2+}$ , acționează asupra amidonului fiert sau copt și asupra glicogenului, hidrolizînd legăturile de tip 1—4 ( $\alpha$ —1.4 glucozidază) de la mijlocul și de la extremitățile lanțurilor, fiind deci o endo- și o exoamilază. Consecutiv acțiunii ptialinei rezultă oligozaharide: maltoză (un dizaharid), maltotrioză (un trizaharid), cîțiva polimeri ceva mai mari cu legături  $\alpha$ —1.4 și dextrine limită, polimeri ramificați conținînd în medie aproximativ 8 molecule de glucoză și o legătură de tip 1.6, care nu poate fi hidrolizată de către ptialină.

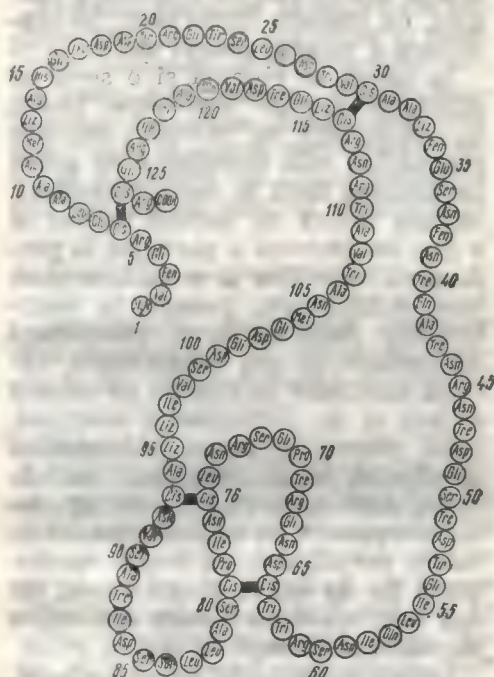
Ptialina este inactivată cînd pH-ul mediului scade sub 4,5. Cu toate acestea acțiunea ei hidrolitică continuă un timp și în stomac, deoarece bolul alimentar nu este impregnat decît lent cu suc gastric acid (2).

Lizozimul, o mucoproteină constituită din 129 aminoacizi (fig. 12), se găsește în diverse umori ale organismului printre care și în salivă. Prezent în cantități mai mari în saliva submaxilară comparativ cu cea parotidiană, lizozimul este o enzimă care hidrolizează specific legăturile ozidice dintre N-acetilglucozamină și acidul N-acetilmuramic. Aceste zaharuri aminate se găsesc în lanțurile polizaharidice ale membranei unor bacterii și de aceea lizozimul exercită acțiune bacteriolitică asupra unor germeni (streptococi, stafilococi, micrococi, proteus, brucella etc.).

Kallikreina se găsește în diverse țesuturi, între care și în glandele salivare, sub forma unor precursori inactivi (kallikreinogeni) și este activată, prin proteoliză, în timpul activității secretore salivare de către un activator prezent atît în parotide cît și în salivă. Kallikreina acționea-



ză hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatiche (kininogeni), eliberând un decapeptid numit kallidină (lisilbradikinină) și bradikinină, un nonopeptid cu acțiune puternic vasodilatatoare, care ar interveni local



**Fig. 12 : — Lizozimul (reprodusă după Groza P., 1980).**

provocând creșteri ale fluxului sanguin necesare menținerii secreției salivare la un nivel ridicat (fig. 16).

Prezența altor enzime salivare (maltază, lipază etc.) este negată de cercetări mai recente.

— *Mucinele salivare* sînt macromolecule constituite din lanțuri polipeptidice pe care se grefează cete glucidice alcătuite din oze (galactoză, manoză, fucoză), acizi urolici, hexozamine acetilate (acetilglucozamină, acetilgalactozamină), hexozamine sulfatate, derivați acetilați ai acidului neuraminic (acid sialic). În mucinele neutre predomină ozele sau ozaminele, în sialomucine acizii

sialici și în sulfomucine hexozami-  
nele sulfatate. Dintre mucinele sali-  
vare cele mai abundente sînt glico-  
proteinele constituite din lanțuri po-  
lipetidice, conținînd polizaharide  
oligomerice, reunite în macromole-  
cule. Saliva parotidiană fluidă con-  
ține cantități reduse de glicoprotei-  
ne, iar saliva foarte viscoasă a gland-  
elor submaxilare și sublinguale con-  
ține cantități crescute de glicoprote-  
ine, mucine neutre, sialo- și sulfom-  
ucine (19), cea mai viscoasă și mai  
bogată în glicoproteine și sulfomu-  
cine fiind însă saliva secretată de  
glandele accesorii ale mucoasei vălu-  
lui palatin și luelei. Mucinele sali-  
vare dețin roluri importante, ele ade-  
ră la constituții alimentare favori-  
zînd formarea bolului alimentar și  
lubrefiindu-l, protejează mucoasa,  
acționează ca sisteme tampon etc.

— *Antigenele de grup sanguin* sînt glicoproteine prezente în saliva a 80% din oameni (subiecți secretori) și absente la 20% (subiecți nesecretori). Antigenele de grup sînt constituite dintr-un lanț polipeptidic de care sînt legate oligozaharide (cu greutate moleculară aproximativ 2 300), care se termină prin 3 ramificații, dintre care 2 sînt purtătoare ale determinanților grupului sanguin (A sau B), iar la cei din grupul O (I) lanțurile sînt neterminate. Saliva parotidiană conține rar substanțe de grup sanguin și numai în concentrație redusă, în timp ce în saliva celorlalte glande salivare mari, mai ales în cea a sublingualelor, concentrația aglutinogenilor sistemului ABO este superioară celei plasmatice, ceea ce sugerează că sînt secretate de către celulele mucoase.

— *Substanțe cu rol de apărare:* în afară de lizozim, a fost izolată din salivă bactericidina, compusă din două fracțiuni, una termolabilă și nedializabilă, cealaltă dializabilă, un cofactor care pare a fi ionul tiocianat.



nat. Identificată în saliva parotidiană și submaxilară, bactericidina are acțiune bactericidă prin ionul tiocianat, fiind implicată probabil în protecția contra cariilor. Din saliva subiecților care nu au carii a fost izolat și un alt factor bacteriolitic, diferit de bactericidină, activ contra lactobacililor și a streptococilor (11).

— *Substanțe de creștere*, încă puțin studiate și de aceea controversate, au fost extrase din salivă și reprezintă o activitate endocrină a glandelor salivare.

Parotina, izolată de cercetătorii japonezi din parotida umană, administrată la iepure scade nivelul calcemiei și activează depunerile calcice osoase; de asemenea, stimulează calcificarea dentinei din incisivi (la șobolani) și formarea matricei smalțului (la șoareci). Existența acestui „hormon” este contestată de alți autori.

Factorul de creștere a nervilor (*Nerve Growth Factor* — NGF), izolat din glandele submaxilare ale unor rozătoare și din ganglionii lanțurilor simpatiche ale acestor animale și ale omului, este o proteină constituită din 5 subunități, care injectată la șoareci nou-născuți produce după 48 de ore, creșterea numărului și taliei neuronilor din ganglionii simpatici, fără a influența creșterea ganglionilor senzitivi (11). La șoarecele adult acest factor determină numai hipertrofie neuronală fără hiperplazie. Injectia unui ser anti-NGF la șoarecele nou-născut este urmată de distrugerea aproape totală a ganglionilor simpatici (imunosimpatectomie). În culturi de țesut NGF mărește anabolismul neuronal prin stimularea oxidării glucozei și a incorporării aminoacizilor în proteine, datorită activării sintezei de ADN și ARN. Aceste acțiuni sînt similare celor ale insulinei, cu care de altfel are și asemănări de structură chimică, de

aceea se admite că NGF este unul dintre factorii proteici asemănători hormonilor, care, descărcat în circulație, stimulează creșterea diverselor țesuturi. De altfel din glandele salivare ale șoarecelui au mai fost izolați și alți factori de creștere a dinților, de creștere epidermală, de dezvoltare a tubului neural etc.

În salivă se elimină și o serie de *substanțe azotate neproteice*. Ureea, în concentrații de 75—90% din cele plasmatice, mai abundentă în saliva parotidiană decît în cea submaxilară, variază invers cu debitul salivar și a fost incriminată a participa la producerea calculilor și a cariilor dentare. Acidul uric, prezent în cantitate mai mare în saliva parotidiană comparativ cu cea submaxilară, variază cantitativ în funcție de debitul salivar și de concentrația sanguină, fiind crescut la gutoși. Aminoacizii se elimină în cantități mai mari în saliva submaxilarelor și sublingualelor comparativ cu concentrația lor în saliva parotidiană, de aceea concentrația lor în saliva totală (5 mg/100 ml) este superioară celei din saliva parotidiană (2 mg/100 ml).

Dintre *substanțele neazotate* menționăm acidul lactic, a cărui concentrație crește în efortul fizic, alcoolul etilic, care se elimină în concentrație similară celei plasmatice etc.

**Glucidele**, prezente în mici cantități în salivă, sînt reprezentate de glucoză și de alte zaharuri nedializabile legate de proteine.

Glucoza se află în saliva parotidiană și submaxilară în concentrație de 0,5 mg/100 ml, concentrația ei fiind crescută în hiperglicemii severe (diabet zaharat). În saliva submaxilarelor se găsesc și alte glucide dializabile, apărute probabil sub acțiunea unui sistem mucolitic absent din saliva parotidiană, dovadă fiind scăderea acestor glucide din salivă după



administrarea unui inhibitor enzimatic.

Galactoza, manoză, fucoză din saliva parotidiană sînt nedializabile. Hexozaminele din saliva parotidiană sînt glucozamine (85 %) și galactozamine (15%).

Lipidele prezente în saliva parotidiană sînt: colesterolul biliar și esterificat, mono-di- și trigliceridele, acizii grași, fosfolipidele. Concentrația lipidelor în saliva totală este mai mare decît în saliva parotidiană, datorită adăugării de lipide provenite din bacterii și celulele descumate.

### Substanțele anorganice salivare

Substanțele anorganice salivare sînt reprezentate de săruri de potasiu și de sodiu sub formă de clorură, bicarbonați, fosfați etc.

**Natriul salivar** are concentrații variabile în funcție de specie, glandă, sex și mai ales de rata fluxului. În saliva mixtă umană, la un debit de repaus concentrația  $\text{Na}^+$  este cuprinsă între 6,9 și 17,41 mEq/l, iar în cea stimulată ajunge la 23,9 mEq/l; în saliva parotidiană umană, la un debit de 0,5 ml/min concentrația  $\text{Na}^+$  este de 10 mEq/l, iar la un debit de 1,5 ml/min crește la valori cuprinse între 80 și 100 mEq/l (fig. 13). Saliva submaxilară are o concentrație de  $\text{Na}^+$  mai mică, iar cea sublinguală intermediară față de concentrația din saliva parotidiană. Concentrația salivară a  $\text{Na}^+$  este influențată de asemenea de vîrstă și sex, fiind mai mare la bărbați peste vîrsta de 40 de ani. Din aceste date reiese clar că nu se poate indica o valoare „normală” pentru concentrația  $\text{Na}^+$  salivar. La copiii normali concentrația salivară a  $\text{Na}^+$  variază între 2 și 15 mEq/l, în timp ce la cei cu mucoviscidoză ajunge la niveluri peste 60 mEq/l.  $\text{Na}^+$  este mai concentrat în saliva obținută după stimularea parasimpa-

ticului, comparativ cu cea produsă prin stimulare simpatică. De altfel deaferentarea simpatică nu provoacă modificări semnificative ale eliminărilor salivare de  $\text{Na}^+$ , dar dacă este durabilă produce creșteri, datorită

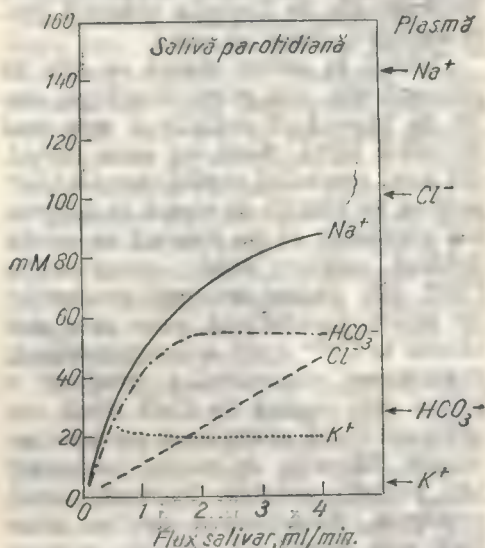


Fig. 13 — Compoziția ionică a salivei parotidiene umane în funcție de rata de secreție; în partea dreaptă sînt prezentate concentrațiile plasmatice ale aceluiași ioni (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

probabil hipertrofiei țesutului conjunctiv.

**Potasiul salivar** este mult mai concentrat decît în plasmă, toate glandele salivare principale ale omului secretînd  $\text{K}^+$  în cantități superioare celor plasmatice (24). Saliva mixtă conține obișnuit între 8 și 20 mEq/l, deci de 1,5—4 ori mai mult decît în plasmă. În saliva nestimulată concentrația  $\text{K}^+$  este mai mare decît în cea stimulată (fig. 13), iar în saliva submaxilară este mai mică decît în cea parotidiană.  $\text{K}^+$  salivar provine din plasmă, dovadă fiind atît creșterea concentrației  $\text{K}^+$  salivar în hiperpotasemii, cît și constatarea că după un timp de stimulare salivară concentrația  $\text{K}^+$  din glande scade,



fiind înlocuit cu  $\text{Na}^+$  și, concomitent, se produce și diminuarea  $\text{K}^+$  plasmatic. Din cauza concentrației salivare ridicate a  $\text{K}^+$  în stările patologice în care au loc pierderi salivare prelungite pot apare tulburări importante, determinate de depleția potasică (hipokaliemii, paralizii etc.).

*Calciul în saliva mixtă* se află în concentrație mai mică (3 mEq/l), decât în plasmă (5 mEq/l) și este mai difuzibil (80%) decât cel seric (65%). Nu s-au semnalat modificări ale  $\text{Ca}^{2+}$  salivar în funcție de vîrstă, în schimb, s-a constatat că pe măsură ce crește debitul salivar scade concentrația  $\text{Ca}^{2+}$  din cauza creșterii proporției de salivă parotidiană, care este mai săracă în  $\text{Ca}^{2+}$  decât cea submaxilară. Stimularea simpaticului produce o salivă mai bogată în  $\text{Ca}^{2+}$  decât cea obținută după stimularea parasimpaticului. Sărurile de calciu (carbonați sau fosfați), solubile în mediu acid, precipită, dacă saliva devine alcalină, sub formă de calculi salivari (sialoliți); de asemenea saliva bogată în mucină favorizează precipitarea sărurilor de calciu sub forma tartru-lui dentar.

*Magneziul salivar* se află în concentrație inferioară celei plasmatice.

*Fosfatul salivar*, din care 80% se află sub formă anorganică și 20% sub formă organică (fosfolipide, acizi nucleici, nucleoproteine etc.), se găsește în concentrații aproape duble comparativ cu cele plasmatice și diminuează cînd crește debitul salivar. Concentrația sa în salivă variază cu natura stimulului și cu vîrsta, dar nu există diferențe legate de sex.

*Clorul salivar* prezintă variații considerabile în funcție de glandă, saliva sublinguală avînd o concentrație mai mare decât cea a parotidelor și submaxilarelor, dar întotdeauna concentrațiile salivare sînt inferioare celor plasmatice, fiind variabile între 5 și 70 mEq/l. Concentrația  $\text{Cl}^-$  sa-

livar este independentă de cea a  $\text{Cl}^-$  plasmatic, de aceea la pacienții cu depleții importante de sare modificările concentrației  $\text{Cl}^-$  salivar sînt minime.

*Bicarbonatul salivar*, în secreția bazală parotidiană și în secreția mixtă se află în concentrații mai mici (5—10 mM) decât în plasmă (27 mM), dar crește rapid pe măsura creșterii debitului salivar (24), depășind concentrația plasmatică și atîngînd un platou (40—60 mM), cînd debitul salivar a ajuns la 1/3 din debitul maxim (fig. 13). Concentrația  $\text{HCO}_3^-$  este maximă în saliva parotidiană și minimă în cea a glandelor sublinguale, este mai mare consecutiv stimulării simpaticului decât după stimularea parasimpaticului. Creșterea concentrației  $\text{HCO}_3^-$  în salivă se însoțește de modificarea în sens opus a concentrației  $\text{Cl}^-$ , de aceea suma concentrației principalilor anioni salivari nu se modifică semnificativ. Atunci cînd crește  $\text{Pco}_2$  bicarbonatul este eliminat prin salivă prin schimb cu clorul, sediul acestor schimburi anionice fiind în partea mai distală a ducturilor salivare striate. Bicarbonatul eliminat prin salivă provine în parte din activitatea metabolică a celulelor glandelor salivare și în parte este extras din sînge și reprezintă 85% din capacitatea totală de tamponare a salivei. Bicarbonatul salivar neutralizează acizii din alimente, dar și acizii produși de bacteriile din gură, prin această acțiune contribuind la prevenirea cariilor dentare.

*Iodul* se elimină în salivă în concentrații de 5—60 ori superioare celor plasmatice (100—150  $\mu\text{g/l}$ ), glandele salivare extrăgînd din plasmă iodul și concentrîndu-l la fel ca tiroida și apoi secretîndu-l la nivelul ducturilor. Inhibitorii tiroidieni (tiocianații, perclorații) exercită același efect și asupra glandelor salivare, diminuînd concentrația iodului.



Fluorul salivar, mult investigat în legătură cu rolul care i-a fost atribuit în prevenirea carilor dentare, nu este încă suficient studiat. Concentrația sa în saliva copiilor variază între 0,006 și 0,015 mEq/l și la adulți este de 0,005 mEq/l, dar nu se cunosc factorii care controlează metabolismul fluorului.

**Sulfocianatul de Na sau K** contribuie la eliminarea radicalilor cian rezultați din catabolismul protidic, fiind probabil un cofactor al bactericidinei. Concentrația din salivă, obișnuit cuprinsă între 3 și 7 mg/100 ml, este crescută la fumători și mult diminuată la pelagroși.

**Mecanismele secreției salivare**, deși mult studiate, sînt încă incomplet cunoscute. Inițial s-a crezut că formarea salivei ar fi rezultatul unor procese similare celor care au loc la nivel renal, dar ulterior s-au evidențiat multiple diferențe. Secreția salivară este un proces activ, care se realizează cu un mare consum de energie, procesele metabolice prin care se obține energia fiind similare celor care au loc în mușchi (17). Studiul coeficientului respirator (C.R.) al cupelor de glandă submaxilară a arătat valori cuprinse între 0,6 și 0,8. Adăugarea în soluția Ringer a unor stimulatori ai secreției salivare (pilocarpină) provoacă creșterea ratei respirației celulare, dar C.R. nu se modifică decît dacă se adaugă glucoză, cînd crește la 1. Consumul de  $O_2$  al submaxilarei de ciine în repaus este de 22—27  $\mu$ l/min, iar după stimulare cu pilocarpină crește la 130—175  $\mu$ l/g/min (22), existînd o relație liniară între consumul de  $O_2$  și secreția salivară, pentru secreția a 1 ml salivă fiind necesar un consum de 0,3 ml  $O_2$ .

În condiții obișnuite, energia necesară pentru secreția salivară este furnizată de metabolizarea aerobă a glucozei, dovadă fiind scăderea con-

ținutului în glicogen și creatinfosfat și creșterea C.R., dar în condițiile unei stimulări intense intervine și calea anaerobă, dovadă fiind creșterea cantității de lactat.

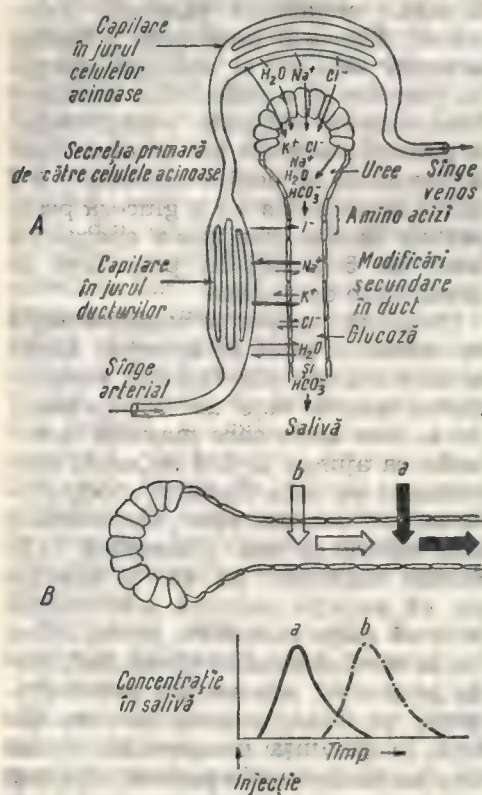
Importanța proceselor energogene-tice pentru realizarea secreției salivare este demonstrată de faptul că blocanții metabolici (cianură, iodo-acetat, fluorură) determină scăderea secreției salivare și abolirea efectului secretor al acetilcolinei. Extrapolarea cifrelor obținute experimental la glandele salivare ale omului, duce la concluzia că pentru secreția a 1 l salivă se consumă 1,5 g glucoză peste nevoile bazale, cheltuiala energetică fiind de 6 Kcal/l în plus față de necesitățile de repaus.

Compoziția salivei se modifică odată cu creșterea ratei de secreție. Astfel la rate scăzute ale fluxului osmolaritatea salivei este de 50 mOsm/l, iar la rata secretoare maximă osmolaritatea ajunge la 300 mOsm/l, concomitent cu rata fluxului modificîndu-se și concentrația electroliților care diferă de cea plasmatică (13). Aceste constatări au dus la concluzia că secreția salivară s-ar realiza în două etape succesive, prima avînd loc la nivelul acinilor glandulari, unde se secretă așa-numita salivă primară, un lichid izoton, care nu diferă în privința compoziției ionice de plasmă decît prin concentrația mai crescută a  $K^+$ . Apoi, în timpul cît această secreție primară străbate ducturile salivare, ea va suferi importante procese de reabsorbție și secreție, care îi vor modifica compoziția (fig. 14).

Formarea salivei primare la nivelul acinilor nu este rezultatul unui proces pasiv de ultrafiltrare, cum s-a crezut inițial, dovada fiind adusă încă de către Ludwig (1851), care a arătat că glanda submaxilară continuă să secrete și atunci cînd presiunea în ducturi este mai mare decît



presiunea arterială și chiar în absența circulației. Consumul crescut de  $O_2$  și de glucoză, compoziția diferită a salivei primare de cea definitivă, prezența unei importante diferențe de potențial transmembranar, care dispăre și procesul secretor se oprește



**Fig. 14** — Reprezentare schematică a schimburilor electrolitice în timpul secreției glandei parotide. B. Metoda de localizare a punctului în care o substanță trece prin tubii salivari în salivă. După ce glanda stimulată ajunge la o rată constantă de secreție, se injectează rapid, intraarterial două substanțe marcate izotopice (a și b). Substanța a trece într-un segment mai distal al tubului și de aceea apare mai înainte și atinge concentrații maxime înaintea substanței b, care intră în tub într-un segment mai proximal. A. Pozițiile relative de intrare ale ionilor  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$  și apei determinate prin această metodă (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

cînd se scoate  $Na^+$  din lichidul de perfuzie sau se adaugă ouabaină, care inhibează ATP-aza activată de  $Na^+$  și  $K^+$ , enzimă care furnizează energia pentru transportul activ al  $Na^+$ , sînt cîteva argumente care arată că în acinii salivari are loc un transfer activ al constituenților plasmatici în lumenul acinar. Secreția salivară primară nu este influențată de substanțele colinergice (pilocarpină) și nici de izoproterenol (agent simpaticomimetic).

Mecanismele întîmte de secreție a diversilor constituenți salivari nu sînt încă lămurite, dar cîteva principii sînt unanim admise. Astfel, în ceea ce privește componentele organice, unele provin direct din sînge (proteinele plasmatiche), cele mai multe sînt însă sintetizate în celulele glandelor salivare din materiale care au difuzat sau au fost transportate activ din capilare spre baza acestor celule. Materialele sintetizate la nivelul ribozomilor, în special proteinele, trec prin canalele reticulului endoplasmic în veziculele Golgi, de unde sînt descărcate în citoplasmă sub forma granulelor secretoare, care sînt expulzate sub influența stimulilor de secreție în lumenul acinar (2). Apa și electroliții sînt secretați în acini prin mecanisme încă necunoscute. S-a emis ipoteza că sub influența stimulului secretor (avînd ca mediator acetilcolina) are loc pe la nivelul polului bazal al celulelor acinoase un transport activ de  $Cl^-$  în interiorul celulei, rezultînd creșterea electronegativității celulare și scăderea potențialului de repaus membranar cu 10—20 mV. Conform echilibrului Gibbs-Donnan, excesul de anioni determină intrarea în celule a  $Na^+$  și  $K^+$ , cu depolarizare consecutivă a membranei și creșterea presiunii osmotice celulare, care antrenează un aflux de apă și umflarea celulei. Ca urmare, se produc mici



fisuri ale membranei polului apical al celulei, pe unde vor fi descărcate în lumenul acinului apa, electroliții și granulele zimogenice. Altă ipoteză susține că pătrunderea cationilor în celulă ar fi rezultatul formării de  $H_2CO_3$  sub influența anhidrazei carbonice, iar acidul carbonic se disociază rapid în  $H^+$  și  $HCO_3^-$ , care se combină cu  $K^+$  și mai puțin cu  $Na^+$  (similar procesului descris de Hamburger la nivelul eritrocitelor), explicând transferul intracelular al  $Cl^-$ .

Deși mecanismul intim al producerii salivei primare este încă ipotetic, diferențele de compoziție între aceasta și saliva definitivă și scăderea tonicității salivare față de cea plasmatică arată că în ducturile intralobulare striate au loc intense procese de reabsorbție și secreție (17). Prin determinarea timpului de apariție în salivă a unor substanțe marcate izotopic, injectate în circulația arterială a unei glande salivare în activitate, s-a reușit a se determina sediul intrării acestor substanțe în salivă de-a lungul ductului, considerându-se că cu cât substanța apare mai rapid în salivă, cu atât este mai mare ductul la nivelul căruia are loc transferul ei (fig. 14). Prin această ingenioasă metodă s-a studiat timpul de apariție a apei,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ , sulfatului, bicarbonatului,  $Na^+$ ,  $K^+$ , ureei și a 4 aminoacizi (valina, metionina, izoleucina și tirozina) în saliva parotidiană de câine. Aminoacizii și sulfatul nu au apărut în salivă în cantități decelabile. Apa și  $HCO_3^-$  au apărut primii în salivă, dovadă că sînt secretați la un nivel mai distal al ductului comparativ cu alți constituenți. Apoi au apărut  $Cl^-$  și  $Br^-$ , care intră deci în salivă la nivelul unor ducturi mai mici, au urmat  $Na^+$  și  $K^+$  și, în sfîrșit, iodul și ureea. Deci, anionii intră în salivă mai distal decît cationii, ceea ce sugerează un schimb de anioni la acest nivel (5).

Pe baza acestor rezultate se admite că la nivelul ducturilor intralobulare striate și, în mai mică măsură, în ducturile excretore terminale are loc o reabsorbție de  $Na^+$  și  $Cl^-$  și o secreție de  $K^+$  și  $HCO_3^-$ , schimburile  $Na^+$  și  $K^+$  fiind active și necesitînd activitatea ATP-azei membranare. Aceste schimburi sînt influențate de hormoni și mediatorii chimici, reabsorbția  $Na^+$  fiind activată de aldosteron și inhibată de carbacol (derivat acetilcolinic) și izoproterenol. Din cauză că procesele active au capacitate limitată, atunci cînd debitul salivar crește, conținutul în  $Na^+$  al salivei crește pînă la niveluri apropiate de cele plasmatică și, concomitent, scade conținutul salivar în  $K^+$ . Clorul se reabsoarbe pasiv, însoțind  $Na^+$  și în schimbul lui se secretă în salivă  $HCO_3^-$ , produs sub influența anhidrazei carbonice, prezentă în cantități ridicate în celulele ductale. Apa nu se reabsoarbe și, ca urmare a reabsorbției  $Na^+$ , va scădea osmolaritatea salivară.

Schimburi ionice acino-tubulare au ca urmare producerea unor modificări electrice, studiate cu ajutorul microelectrozilor introduși intracelular (18). Prin această metodă s-au obținut 3 tipuri de răspuns, probabil de la cele 3 tipuri principale de celule care participă la secreția salivară: celulele mucoase, seroase și ductale. În cazul celulelor mucoase stimularea, atît a fibrelor parasimpatice cît și a celor simpatice, este urmată de creșterea susținută a electronegativității intracelulare, sau de „hiperpolarizarea” membranei celulare. Stimularea celulelor seroase prin fibre parasimpatice și simpatice a provocat efecte diferite, parasimpaticul a produs hipopolarizare, iar simpaticele a diminuat electronegativitatea intracelulară (depolarizare aparentă). În sfîrșit, la nivelul celulelor ductale atît parasimpaticul cît



și simpaticul au determinat depolarizare aparentă. Aceste fenomene electrice evident că nu sînt analoge potențialelor de acțiune ale nervilor sau mușchilor, dar sînt corelate cu activitatea funcțională a celulelor respective. Hiperpolarizarea asociată activității secretoare este consecința transportului activ al  $\text{Cl}^-$  prin membranele plasmactice celulare, declanșat de eliberarea neurotransmițătorului din terminațiile fibrelor nervoase vegetative. Depolarizarea aparentă este datorată probabil activității susținute în celulele ductale a unui mecanism transportor de ioni, cu acțiune opusă mecanismului care produce hiperpolarizare în celulele acinoase. Aceste cercetări duc la concluzia că apa și sarea sînt secretate de către celulele acinoase, ca urmare a activității unui mecanism membranar care „pompează”  $\text{Cl}^-$  activ în

celule din lichidul interstițial. Forțele electrice fac ca  $\text{Na}^+$  să însoțească  $\text{Cl}^-$ , iar gradientele osmotice astfel create influențează transportul apei. Consecutiv crește presiunea hidrostatică intracelulară și apa și sarea vor ieși prin membrana apicală a celulei (poate de asemenea sub influența unor pompe ionice) în lumenul acinar. Ulterior, celulele ductale striate reabsorb activ  $\text{Na}^+$  din secreție, ceea ce explică depolarizarea lor aparentă, precum și scăderea tonicității salivare.

Deși intimitatea schimburilor ionice care au loc la nivel ductular este încă neclarificată, este evident că aici au loc procese importante de transfer ionic, care transformă saliva primară, izotonă cu plasma, în salivă definitivă hipotonă, cu conținut bogat în  $\text{K}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$  și sărac în  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ .

## Reglarea secreției salivare

Reglarea secreției salivare a fost în bună parte lămurită mai ales ca urmare a cercetărilor școlii pavloviste, care au evidențiat că modificările secretorii cantitative și calitative ale salivei sînt condiționate de natura excitantului declanșator și au precizat mecanismele care controlează secreția (2).

Saliva se secretă continuu în cantități minime în lipsa oricărui stimul extern, iar cu ocazia alimentării secreția salivară este intens activată. Dar rata secreției și cantitățile de salivă secretate variază foarte mult, în funcție de influențele stimulatoare sau inhibitoare care se exercită asupra glandelor salivare. Astfel, introducerea de substanțe inerte (nisip, cauciuc etc.) în gura unui câine cu fistulă salivară declanșează o abundentă secreție de salivă foarte diluată, iar introducerea unei soluții

acide este urmată de o secreție salivară bogată în proteine care neutralizează aciditatea; de asemenea introducerea unor alimente uscate provoacă o abundentă secreție de salivă foarte diluată, iar alimentele semilichide o salivă mai concentrată. Aceste variații cantitative și calitative, adecvate calității stimulului declanșator, sînt consecința activării diferențiate a glandelor salivare mari, ingestia de alimente uscate (pline, praf de carne, biscuiți), stimulînd în special secreția parotidiană fluidă, bogată în enzime și săracă în mucus, în timp ce ingestia de lapte sau carne declanșează în special secreția submaxilarelor, mai viscoasă și bogată în mucină (14).

Mecanismele de adaptare cantitativă și calitativă a secreției salivare sînt exclusiv nervoase (11), denerva-



rea glandelor salivare suprimind secreția, și au la bază reflexe necondiționate și condiționate.

## Reflexele necondiționate salivare

Reflexele necondiționate salivare, cele mai importante fiind permanent sollicitate, sînt declanșate prin excitația receptorilor din cavitatea bucală, au centrii principali în regiunea bulbo-protuberanțială și influențează activitatea glandulară atît pe cale parasimpatică cît și pe cale simpatîcă (fig. 15). Spre deosebire însă de alte funcții, asupra cărora efectele vegetative sînt antagoniste, efectele parasimpaticului și ale simpatîcului asupra secreției salivare sînt

vară cantitativ și calitativ diferită în funcție de calitățile fizice și/sau chimice ale substanței introduse.

## Receptorii principali

Receptorii principali care declanșează secreția sînt cei gustativi, excitați de calitățile sapide ale alimentelor introduse în gură. Dar și excitația chemoreceptorilor bucali de către soluții acide, sau de către alte substanțe cu gust neplăcut poate declanșa secreția salivară, ca de altfel și excitația mecanoreceptorilor bucali de către substanțe inerte, de mișcările mandibulei și ale limbii, de contactul cu aparate dentare etc. și, în sfîrșit, și stimularea proprioceptorilor din tendoanele și mușchii masticatori în timpul cît se realizează

Fig. 15 — Inervația secretorie parasimpatică a glandelor salivare este reprezentată printr-o linie discontinuă, iar inervația senzitivă buco-faringiană printr-o linie continuă (reprodusă după Minaire Y și Lambert R. 1976).



convergente, dar cu anumite diferențe, care vor fi menționate mai departe. Introducerea în gură a unor variate substanțe sapide sau nu, după o scurtă perioadă de latență (2—3 sec), declanșează o secreție sali-

mestecarea alimentelor (saliva de masticatie). Secreția salivară mai poate fi declanșată și prin distensia esofagului și a stomacului (reflex esofago- sau gastro-salivar, parte componentă a reflexului de vomă)

și chiar prin stimuli dureroși extra-digestivi (stimularea nervului sciatic).

### Căile ascendente

Căile ascendente ale impulsurilor provenite de la nivelul receptorilor buco-faringieni sînt reprezentate de fibre ale nervilor coarda timpanului (2/3 anterioare ale limbii), ramurile faringiene ale vagului (mucoasa laringiană și faringiană) și glosofaringeului (1/3 posterioară a limbii, porțiunea posterioară a cavității bucale și faringele), ramurile linguală, bucală și palatină ale trigemenului (mucoasa bucală).

Nervii coarda timpanului și glosofaringian transmit impulsuri gustative specifice, prin nervul vag sînt transmise impulsuri gustative mai puțin diferențiate, iar impulsurile legate de sensibilitatea generală bucală și faringiană (durere, tact, temperatură) sînt transmise prin nervii trigemen și, respectiv, glosofaringian (fig. 15).

### Centrii nervoși

Centrii nervoși care controlează secreția salivară au sediul bulbo-protuberanțial și, cu toate că anatomic nu sînt separați, din punct de vedere fiziologic se diferențiază un centru salivar superior, situat în formațiunea reticulată protuberanțială, în vecinătatea nucleului facialului, care primește aferențe prin nervul intermediar Wrisberg și reglează secreția glandelor submaxilare și sublinguale și un centru salivar inferior, care se află în substanța reticulată bulbară, în vecinătatea nucleului ambiguu, care primește aferențe prin nervul glosofaringian și reglează secreția parotidelor. S-a constatat că stimularea unilaterală a nervului lingual provoacă salivatie din ambele glande

submaxilare, mai abundentă din glanda ipsilaterală, dar și secreție parotidiană, mai ales din glanda ipsilaterală. Stimularea capătului central al glosofaringeului sau a porțiunii posterioare sau laterale a mucoasei bucale provoacă o secreție abundentă a parotidei ipsilaterale și foarte slabă a glandei controlaterale, o secreție slabă a submaxilarei ipsilaterale și foarte slabă a glandei controlaterale. Centrii salivatiei se află în vecinătatea centrilor respiratori și ai vomei, ceea ce explică interrelațiile dintre respirație, vomă și salivatie. Centrii superiori din hipotalamus și scoarța cerebrală sînt informați de asemenea pe diverse căi și exercită influențe asupra salivatiei, centrii hipotalamici integrînd salivatia în cadrul unor reacții termoreglatorii, alimentare, de agresivitate etc.

Excitarea diversilor nuclei hipotalamici declanșează secreția salivară prin intermediul centrilor ponto-bulbari la animalele care nu au glande sudoripare și la care hipersalivația este integrată în cadrul mecanismelor termolitice. Stimularea secreției salivare se realizează pe cale parasimpatică și este rezultatul unor impulsuri secretoare descărcate din hipotalamusul anterior, în special din nucleii supraoptici. Impulsurile stimulatorie ale secreției salivare din hipotalamusul posterior se realizează pe cale simpatică și se integrează în reacțiile de agresivitate controlate de sistemul limbic. Stimularea zonelor care controlează senzația de foame produce salivatie, în cadrul unor reacții alimentare.

Excitarea unor zone corticale, învecinate cu cele unde are loc proiecția impulsurilor gustative, olfactive și a celor tactile orale, produce secreție salivară, efect obținut la animale, dar și la oameni în cursul intervențiilor neurochirurgicale. Astfel prin stimularea electrică a unor re-



giuni din jurul porțiunii inferioare a scizurii Rolando s-a obținut salivare și mișcări cu caracter de masticație și deglutiție. Implicarea cortexului cerebral în controlul secreției salivare este demonstrată și prin modificările salivăției determinate de stimulii emoționali; de asemenea în unele boli psihice se produc scăderi ale salivăției (psihoza maniaco-depresivă) sau creșteri (schizofrenie). Centrii corticali au rol însă mai ales în condiționarea activității secretorii salivare.

### Căile eferente

Căile eferente prin care centrii nervoși bulbo-protuberanțiali influențează secreția salivară sînt parasimpatice și simpatice, rolul principal în declanșarea și menținerea secreției salivare aparținînd parasimpaticului (fig. 15).

Fibrele preganglionare parasimpatice, pornite din nucleul salivar protuberanțial prin trunchiul facialului, coarda timpanului și apoi nervul lingual (ramură a trigemenului), se desprind și fac sinapsă, fie în ganglionul submandibular, fie chiar în interiorul glandelor, iar fibrele postganglionare foarte scurte se termină în glandele submaxilare și sublinguale. Fibrele preganglionare, pornite din nucleul salivar bulbar, merg prin nervul glosfaringian, nervul Jacobson și nervul pietros mic superficial și fac sinapsa în ganglionul otic, de unde pornesc fibrele postganglionare care ajung la parotidă prin nervul auriculo-temporal — ramură a trigemenului (24). Pe fiecare celulă acinoasă converg 5—10 axioni, care acționează prin descărcarea de cuate de acetilcolină asupra unor receptori de pe membrana celulară, posibil identici cu guanilatciclaza, enzimă legată de membrana celulară care controlează cGMP intracelular (19). În

glandele salivare se găsește din abundență acetiltransferază, enzimă necesară pentru biosinteza acetilcolinei, dar și acetilcolinesterază, enzimă care hidrolizează și inactivează mediatorul parasimpaticului.

Inervația simpatcă, comună tuturor glandelor salivare, este asigurată de fibre preganglionare provenite din coarnele intermediolaterale ale segmentelor dorsale superioare ( $D_1-D_2$ ), care intră prin ramurile comunicante albe în lanțul ganglionilor simpatici și fac sinapsă în ganglionul cervical superior, de unde pleacă fibrele postganglionare prin ramurile comunicante cenușii, care ajung la glande pe calea plexurilor perivascularare. Fibrele postganglionare simpatice influențează secreția salivară prin eliberarea de catecolamine, în special norepinefrină, care activează în special  $\beta$ -receptorii adrenergici de pe membrana celulelor secretoare.

Atît stimularea parasimpaticului cît și a simpaticului determină creșterea secreției salivare, dar efectele sînt diferite, saliva obținută prin stimulare parasimpatcă sau prin substanțe colinergice fiind foarte abundentă, fluidă, relativ săracă în substanțe organice, cu un conținut mai bogat în  $Na^+$  și  $Cl^-$  și mai sărac în  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  și  $HCO_3^-$ , în timp ce saliva obținută prin stimularea simpatcă sau prin substanțe adrenergice este mai puțin abundentă și mai puțin fluidă, bogată în constituenți organici, dar mai puțin concentrată în  $Na^+$  și  $Cl^-$  și cu cantități mai mari de  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  și  $HCO_3^-$ . Aceste diferențe cantitative și calitative salivare au fost atribuite inervației diferite a celor două tipuri de celule acinoase, susținîndu-se că parasimpaticul ar inerva exclusiv celulele seroase și simpaticul exclusiv celulele mucoase. Mult mai probabil este însă că celulele acinoase primesc ambele tipuri de fibre vegetative și răspunsul se

cretor diferit este consecința participării diferențiate la secreția salivară a diverselor glande mari, parasimpaticul stimulând predominant secreția parotidiană și simpaticele mai ales secreția submaxilară, probabil din cauză că, aferențele se proiectează inegal pe centrii nervoși simpatici și parasimpatici, în funcție de calitățile agentului declanșator. În condiții obișnuite ambele sisteme vegetative contribuie la adaptarea cantitativă și calitativă a secreției salivare, sistemul parasimpatic mai ales prin reglarea hidrică și minerală și sistemul simpatic doar prin reglarea compoziției minerale.

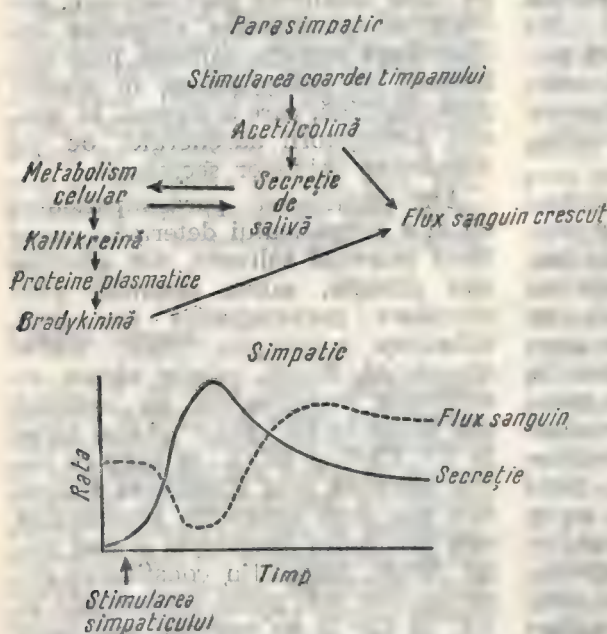


Fig. 16 — Efectele stimulării parasimpaticului și a simpaticului asupra secreției salivare și asupra fluxului sanguin al glandelor salivare (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).

Glandele salivare primesc de asemenea fibre vegetative vasomotorii, atât parasimpatică cât și simpatice. Excitarea coardei timpanului produce o intensă vasodilatație care înso-

tește și urmează, dar nu provoacă hipersecreție. Efectul vasodilatator este realizat fie prin fibre diferite de cele secretoare, deoarece vasodilatația spre deosebire de hipersecreție nu este blocată de atropină, fie printr-un mecanism umoral local, declanșat de activitatea secretoare a glandei. S-a demonstrat că asociată hipersecreției se eliberează în glanda salivară kalikreina, enzimă care, acționând asupra unei  $\alpha_2$ -globuline plasmatice prezintă și în lichidele interstițiale glandulare (kininogen), eliberează un decapeptid (kalidina), care sub influența unei aminopeptidaze generează un nonapeptid — bradikina —, cu proprietăți vasodilatatoare puternice (15) (fig. 16). Filetele simpatică mențin tonusul vasomotor permanent și vasoconstricția simpatică poate limita efectele secretoare ale unei stimulări concomitente parasimpatică.

Stimularea nervilor simpatici ai glandelor salivare produce un răspuns vascular bifazic, inițial o scădere a fluxului vascular datorată unui efect  $\alpha$ -adrenergic, apoi creșterea irigației printr-un efect  $\beta$ -adrenergic, combinat cu efectele metaboliților vasodilatatori (fig. 16).

Glandele salivare primesc și fibre vegetative motoare, care se distribuie celulelor mioepiteliale și canalelor excretore. Stimularea fibrelor parasimpatică produce contracția elementelor mioepiteliale din jurul acinilor și al ducturilor, având ca rezultat

împingerea salivei înspre canalele excretore. Alți autori atribuie acest efect inervației simpatice, bazându-se pe faptul că parotida de oaie, care nu primește fibre simpatice secre-



toare, ci numai motoare și vasomotoare, răspunde prin secreție la stimularea simpatică.

## Reflexele condiționate salivare

Reflexele condiționate salivare, descoperite și studiate intensiv de către Pavlov, necesită pentru a se elabora asocierea prealabilă a unui stimul necondiționat cu un stimul inițial indiferent, care prin repetarea asocierilor devine condiționat, reușind să declanșeze secreția salivară. Menținerea reflexului condiționat impune asocierea excitantului devenit condiționat cu excitantul absolut, altfel reflexul se va stinge. Reflexele condiționate salivare se declanșează la stimuli care nu acționează direct

Mecanismul reflex condiționat deține un rol fundamental în reglarea secreției salivare la om (fig. 17).

**Secreția salivară paralică.** Cl. Bernard (1864) a constatat că la 24 ore după secționarea nervului coarda timpului la ciine sau pisică (dar și la om prin secționări accidentale) apare o secreție a glandei submaxilare, redusă cantitativ, tulbure din cauza leucocitelor și viscoasă — secreția paralică. Volumul secreției crește progresiv în primele 7—8 zile, se menține apoi în platou pînă la 3 săptămîni, după care scade progresiv și după aproximativ 6 săptămîni secreția sistează. În timpul secreției paralitice glanda submaxilară, mărită de volum, nu reacționează la stimulii secretagogi bucali, în schimb, stimularea simpaticului provoacă un flux salivar. Secționarea inervației sim-

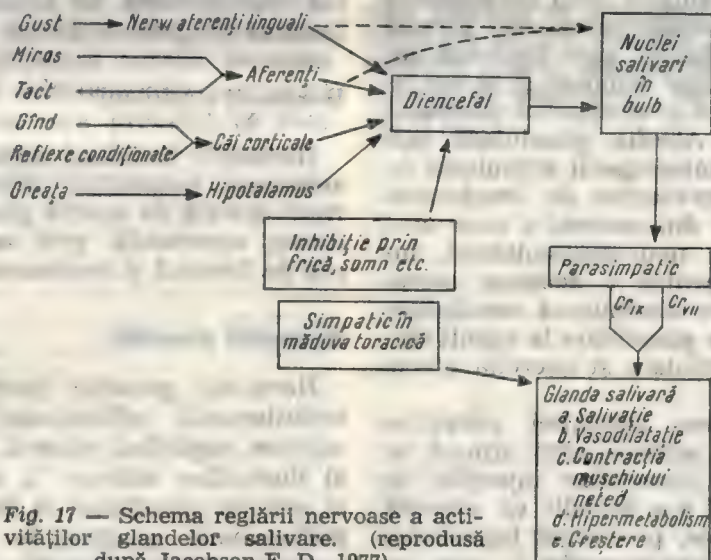


Fig. 17 — Schema reglării nervoase a activității glandelor salivare. (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).

asupra receptorilor bucali, acești stimuli fiind mai ales vizuali sau olfactivi (vederea sau mirosul unor anumite alimente) (2), iar la om și excitanți ai celui de al doilea sistem de semnalizare (evocarea unor alimente plăcute sau doar gândul la acestea).

patice a glandei sau extirparea ganglionului cervical superior nu provoacă secreție salivară paralică. Cercetările histologice au arătat că după secționarea inervației parasimpatice celulele seroase ale submaxilarei prezintă semne de activitate secretoare,

iar funcțional aceste celule s-au dovedit mai reactive la adrenalina și stimularea simpatică (20).

Glandele salivare lipsite de inervație parasimpatică se comportă deci similar altor structuri denervate, devenind hiperreactive la hipersecreția de adrenalina (legea Cannon), dovadă fiind apariția secreției salivare paralitice după morfină, narcoză cu cloroform și eter, precum și după asfixie, circumstanțe în care se produc descărcări catecolaminice și, invers, abolirea secreției paralitice după dubla suprarenalectomie sau administrarea unor simpaticolitice (dihidroergotamină) (8). Un alt argument este faptul că la câine și pisică, animale mai puțin sensibile la catecolamine, secreția paralică după denervarea glandelor parotide este absentă.

După un anumit timp întreruperea inervației parasimpatice este urmată de atrofia glandei, care afectează volumul celulelor acinoase și al ducturilor, precum și conținutul enzimatic al salivei. Atrofia glandulară este consecința întreruperii stimulului fiziologic, reprezentat de descărcarea permanentă din neuroni a unor mici cantități de neurotransmițători, insuficiente pentru a declanșa secreția, dar care diminuează sensibilitatea celulelor glandulare la agenți chimici de stimulare și exercită efecte trofice.

Întreruperea inervației simpatice a glandelor salivare este urmată de efecte mai slabe. Dar injecțiile de izoprenalina s-a dovedit că exercită efecte trofice, producând hipertrofia glandelor salivare, probabil prin intermediul cAMP-ului.

### Acțiuni hormonale asupra glandelor salivare

Deși secreția salivară este controlată exclusiv nervos, unii hormoni

exercită efecte trofice și influențează unele aspecte funcționale ale glandelor salivare (11).

### Hormonii adenohipofizari

Hormonii adenohipofizari exercită o acțiune nespecifică trofică generală, de aceea hipofizectomia produce la șobolan atrofia acinilor și ducturilor glandei parotide, rădărea granulațiilor zimogenice și scăderea amilazei salivare. Aceste efecte se datorează atât lipsei somatotropinei, care stimulează în general dezvoltarea țesuturilor glandulare, cât și diminuării activității tiroidei și corticosuprarenalelor, consecutiv lipsei hormonilor tropici respectivi (TSH și ACTH). Dovadă este constatarea că refacerea parotidelor atrofiate după hipofizectomie se realizează prin administrarea concomitentă de somatotropină, tiroxină și glucocorticoizi (11).

### Hormonii tiroidieni

Hormonii tiroidieni acționează de asemenea nespecific, tiroidectomia fiind urmată de atrofia glandelor salivare, corectabilă prin administrarea de tiroxină și testosteron.

### Hormonii gonadali

Hormonii gonadali (estrogenii și testosteronul) influențează glandele salivare, explicând volumul mai mare al ducturilor salivare la masculi și al acinilor glandulari la femele. Hipofizectomia produce la șoarecele normal atrofia ducturilor salivare, corectabilă prin administrarea de estrogeni, același efect având și castrarea, mai ales dacă se practică concomitent cu adrenalectomia, iar administrarea de androgeni sau de cortizol normalizează aspectul glandular. Prin mecanisme încă necu-



noscută și glandele salivare influențează gonadele, extirparea bilaterală a parotidelor inhibând spermatogeneza, iar extirparea submaxilarelor fiind urmată de stimularea spermatogenezei și hipertrofia țesutului interstițial (11).

### Hormonii mineralocorticoizi

Hormonii mineralocorticoizi, în special aldosteronul, exercită asupra glandelor salivare efecte similare cu cele renale și sudorale, stimulând reabsorbția  $\text{Na}^+$  și eliminările de  $\text{K}^+$  la nivelul ducturilor striate (11). De aceea, administrarea unei soluții hipertone de  $\text{NaCl}$  determină creșterea concentrației  $\text{Na}^+$  salivar, iar depleția de sare are efecte inverse. În boala Addison eliminările salivare de  $\text{Na}^+$  cresc și cele de  $\text{K}^+$  scad consecutiv variațiilor secreției de aldosteron, deoarece evoluează paralel cu acestea. Efectul aldosteronului la nivelul glandelor salivare probabil că este

similar cu cel renal și ar consta în influențarea sintezei unui ARN mesager care, la rândul său, controlează sinteza unei enzime necesară transportului activ al  $\text{Na}^+$ , care are loc la nivelul celulelor ducturilor striate. De aceea, aldosteronul nu are efect asupra glandelor sublinguale care au aceste ducturi rudimentare (11).

### Hormonii retrohipofizari

Hormonii retrohipofizari: hormonul antidiuretic, care exercită acțiuni asupra structurilor prin care se elimină apă din organism (rinichi, tub digestiv) restrângând aceste pierderi, are același efect și la nivelul glandelor salivare, diminuându-le. Acest efect explică hiposalivația consecutivă stărilor de șoc și deshidratărilor. Ocitocina exercită de asemenea efecte inhibitoare asupra secreției gastrice și salivare, efecte demonstrate la animalele de experiență, dar nu și la om (11).

## FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI SALIVARE

În unele situații fiziologice și mai ales în diverse condiții patologice se-

creția salivară prezintă modificări cantitative sau calitative (18).

### Modificări cantitative

Modificările cantitative constau în creșteri sau scăderi ale secreției salivare.

#### Hipersecreția salivară

Hipersecreția salivară (sialoreea sau ptialismul), care trebuie diferențiată de pseudosialoreea datorată unor tulburări de deglutiție, este consecința stimulării în exces a mecanismelor fiziologice care declanșează secreția salivară. Astfel, în condiții fiziologice sialoreea este prezentă la copii mici sau cu ocazia erupției dinților, precum și după iritarea receptorilor bucali prin condimente, mestecatul de tutun sau de gumă. Creșterea excesivă a secreției salivare este considerată ca frecventă la gravide, deși alți autori susțin că în cursul sarcinii nu există hipersecreție salivară ci tulburări de deglutiție, mai ales când sarcina se însoțește de grețuri. De altfel, senzația de greață este constant însoțită de hipersalivație, date fiind corelațiile dintre centrul bulbar care coordonează aceste procese.

Substanțele parasimpaticomimetice (pilocarpina, eserina, muscarina, colina), acționând central, produc sti-

mularea intensă a secreției salivare bogată în mucus.

Afecțiuni variate ale tractului digestiv și ale glandelor anexe se însoțesc de asemenea de hipersalivație, declanșată prin mecanisme reflexe. Dintre acestea menționăm: afecțiuni bucale (leziuni gingivale și dentare, stomatite toxice provocate de intoxicații cu metale grele — Pb, Hg, Bi — sau cu metaloizi — I, As, — proteze dentare rău adaptate, afte, angine, flegmoane amigdaline, neoplasme bucale sau linguale etc.), afecțiuni esofagiane (spasme, arsuri, neoplazii etc.), afecțiuni gastroduodenale (aerofagie, spasm cardial, ptoze gastrice, ulcere, cancer gastric, parazitoze intestinale etc.), afecțiuni hepatice (colecistite cronice, diskinezii biliare, unele ictere și ciroze etc.), afecțiuni pancreatice. Menționăm și afecțiunile urechii medii care produc sialoree prin iritarea nervului coarda timpanului.

Afecțiuni neurologice produc de asemenea hipersalivație prin mecanisme multiple și complexe, uneori necunoscute. Printre acestea menționăm: tabesul, unele boli demielinizante, paralizia bulbară, unele epilepsii, unele traumatisme craniene, unele schizofrenii, leziunile corpiilor striati, boala Parkinson, în care pro-



babil că mai importante decât hipersecreția salivară sînt tulburările de deglutiție și pierderea controlului mișcărilor bucale, sindromul AOP (adipozitate, oligomenoree, tumefiere parotidiană), o tulburare diencefalică prezentă numai la femei, transmisă ereditar cu caracter dominant, manifestîndu-se la pubertate prin simptomele caracteristice menționate și prin tulburări mintale, leziunile sistemului nervos vegetativ (cefalee de tip Horton, Sluder, Chaslin, sindromul Merckel-Rosenthal etc.).

Disfuncțiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări de stres etc.) se însoțesc de asemenea uneori de hipersalivație.

*Consecințele hipersalivației* sînt diferite, dacă saliva secretată în exces este înghițită sau se scurge din gură. Cînd pacientul înghite saliva, ceea ce devine rapid foarte obositor, apar tulburări digestive, deoarece saliva alcalină tamponează aciditatea gastrică, tulburînd această etapă a digestiei, tranzitul intestinal este alterat, se produce aerogastrie și aerocolie, apar tulburări la distanță (cardiace, nevrotice etc.). Cînd saliva nu este înghițită ci se scurge pe obraji (tulburări de deglutiție, paralizii bulbare, flegmoane periamigdalene etc.), se produc leziuni labiale și cutanate, uneori chiar deshidratări și hipokaliemie.

## Hiposecreția salivară

Hiposecreția salivară, caracterizată prin scăderea pînă la absența secreției salivare (hiposialie pînă la asialie), cu uscăciunea consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie), poate fi consecința unor multiple și variate cauze generale sau locale care interferează cu mecanismele secreției salivare, sau a unor leziuni atrofico-destructive ale acestor glande. Hipo-

sialia este o manifestare fiziologică la bătrîni, urmare a involuției glandelor salivare, dar apare și în anumite stări emoționale (anxietate, frică). Uneori la femei la menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a secreției salivare, uneori însoțită de modificări similare ale secreției lacrimale, glandele fiind neresponsive la administrarea de pilocarpină.

Substanțele parasimpaticolitice beladona, atropina), precum și o serie de medicamente, unele de uz curent, printre care: antibiotice, opiacee, neuroleptice, fenotiazine (clorpromazină, nozinan etc.), tranchilizante, rezerpine, psihoanaleptice (mai ales derivații imipraminei și inhibitorii MAO) etc. produc hiposialie prin efecte nervoase centrale.

Deshidratările severe prin transpirații abundente, diaree profuze de cauze toxice sau infecțioase, vărsături repetate (stenoză pilorică etc.), poliurii (diabet, faza poliurică a insuficienței renale acute etc.), boli infecțioase febrile, stări cașectice (neoplazii), acumulare de lichide în țesutul celular subcutanat (edeme) sau în cavități preformate (pleură, peritoneu) provoacă de asemenea hiposialii, datorită scăderii volumului lichidelor extracelulare.

Nu rareori hipo- sau asialiiile sînt consecința unor afecțiuni generale sau locale care afectează și glandele salivare. Dintre bolile de sistem menționăm: sindromul Gougerot-Sjögren, boală autoimună caracterizată prin scăderea secrețiilor salivare, lacrimale, bronșice, genitale (sindromul uscat limfoexocrin), din cauza infiltrării cu limfocite care distrug progresiv parenchimul secretor (23), poliartrită reumatoidă sau o altă colagenoză definită (9), prezența de anticorpi nespecifici și/sau de anticorpi anticanalicule salivare, iar în salivă canti-



tăți crescute de IgA și prezența IgG și IgM, care obișnuit lipsesc din salivă; boala Besnier-Boeck-Schaumann, (sarcoidoza), o boală granulomatoasă sistemică de origine necunoscută, în care printre alte manifestări cutanate, oculare, hepatice, renale, pulmonare etc., există și hiposialie, nevrită și atingerea nervului facial; sindromul Miculicz, probabil o sialoadenită autoimună caracterizată prin tumefierea nedureroasă cronică a glandelor salivale majore și uneori și a celor lacrimale și scăderea secreției lor.

Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreției salivare („achilia bucală”), același efect fiind observat și după radioterapia tumorilor cervicale și mai ales după tratamentul inițial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare, dar și în cazul unor parotidite toxice (intoxicații cu Pb, Hg, Cu etc.), sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.),

## Modificări calitative

Modificările calitative constau în creșteri ale concentrației salivare a unor constituenți normali, sau apariția în salivă a unor constituenți anormali. Astfel, după administrarea unor cantități crescute de substanțe alcaline pH-ul salivar crește, dovadă a intervenției glandelor salivare în cadrul mecanismelor de reglare a echilibrului acido-bazic. La pH apropiat de neutralitate, saliva este saturată cu calciu și dinții nu pierd calciu în lichidele bucale, dar la pH mai acid pierderile de calciu sînt considerabile. Prin salivă se elimină de asemenea metale și metaloizi, ajunși în singe în cantități neobișnuit de mari, demonstrînd participarea activității glandelor salivare în cadrul mecanismelor de detoxificare a organismului. Plumbul, eliminat prin

infecțioase nespecifice sau specifice, alergice.

În sfîrșit, hiposialia poate fi prezentă și în paralizile faciale, prin interesarea nervului coarda timpanului, situație în care diminuarea secreției salivare este observată numai de partea leziunii.

*Consecințele hiposialiei* sînt cu atît mai grave cu cît fluxul salivar este mai redus și constau în: jenă în masticatie și deglutiție, alterări ale vorbirii, senzație de uscăciune a gurii, gust acru, înțepături linguale, gingivale, palatine sau faringiene, gingivite marginale, eroziuni și ulceratii bucale, candidoză, apariția de carii dentare și de complicații septice (în special parotidite prin infecții ascendente canaliculare) etc. Tulburările în formarea bolului alimentar și în deglutiție sînt urmate de leziuni faringo-esofagiene, tulburări ale digestiei gastrice și chiar tulburări ale tractului intestinal.

salivă în intoxicații cronice, se depune sub forma unui lizereu gingival albastrui, constituit din sulfură de plumb, în același timp producînd și modificări ale concentrației unor constituenți salivari (creșteri ale eliminărilor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Mg}^{2+}$  scăderi ale  $\text{Ca}^{2+}$  și ale ureei) (3); mercurul, eliminat în exces, produce stomatită etc.; de asemenea, în uremie se elimină prin salivă anumiți constituenți azotați a căror concentrație este crescută, în special ureea, provocînd inflamații și chiar ulceratii bucale (stomatita uremică), iar în diabet cresc eliminările salivare de glucoză și rodanați.

Saliva reprezintă și calea de eliminare a o serie de agenți biologici, printre care: virusurile rabiei, poliomielitei, rujeolei și parotiditei epide-



mice, fapt important de cunoscut pentru a evita contagiunea.

Parodontopatiile se însoțesc de modificări ale conținutului salivei în proteine, acid piruvic, compuși fosfați și azotați și activarea unor enzime care pot hidroliza proteinele și mucopolizaharidele din structura dinților, favorizând astfel producerea cariilor; de asemenea în parodontopatii s-au evidențiat modificări ale conținutului salivar în imunoglobuline și anume valori crescute ale IgA, dar și ale IgG, care în mod normal nu există în salivă. Deoarece valorile serice ale imunoglobulinelor au fost găsite în limite normale, se admite existența unei intense activități imunologice locale (IgA) și a unor distrucții tisulare datorate unor reacții de tip citotoxic (IgG) (3). În sindromul Gougerot-Sjögren în salivă se găsesc cantități crescute de IgA, IgG și IgM, iar valorile serice ale imunoglobulinelor se încadrează în limite normale. Creșterile concentrației salivare a IgG și IgM sînt atribuite infiltrării limfocitare a glandelor salivare, cu care se corelează foarte bine (1). S-a propus chiar ca prezența în salivă a IgG și a IgM să fie considerată ca o metodă simplă de diagnostic și urmărirea sindromului (10). La pacienții cu cancer oral și laringeal s-au

găsit valori ale IgA salivar și serice duble față de cele de la martori, iar la cei cu recidivă valorile au fost și mai mari, în timp ce la cei vindecați valorile serice s-au menținut ridicate, dar valorile salivare s-au normalizat. Valorile serice ale IgA nu s-au corelat cu cele salivare, de aceea se admite că valorile crescute ale IgA salivar reprezintă un răspuns local imunitar la tumoră, deși nu se poate exclude că o parte din IgA salivar provine din proteinele plasmatice extravazate prin epiteliul oral lezat (4).

Modificările compoziției salivei și mai ales alcalinizarea ei favorizează formarea calculilor salivari (sialoliți), constituiți dintr-o stromă organică și săruri minerale, în special fosfați și carbonați de calciu. În schimb, acidificarea și alte modificări ale compoziției salivare creează condiții pentru producerea cariilor dentare, prin mecanisme încă insuficient studiate.

Interesante sînt și corelațiile funcționale între secreția salivară și secrețiile gastrice și pancreatice, în achilii secreția salivară fiind diminuată și activitatea ptialinică redusă, iar după ocluzia canalului pancreatic crescînd compensator cantitatea de ptialină din salivă.

## Bibliografie selectivă

1. AMOR B., MACH P. S., GHOZLAN R., DELBARRE F. — *Rev. Rhum.*, 1977, 44, 7—9, 491.
2. BABSKY E. B., ZUBKOV A., KOSTSKY G. — Digestion. În: „Human Physiology” (sub red. Babsky E. B.), vol. I, Mir Publ., Moscova, 1975, p. 217.
3. BOCSKAY ST., BUCUR M., SIMÓCSILLA, KASZONI ANA — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, 26, 3, 183.
4. BROWN A. M., LALLY E. T. și colab. — *Cancer (Philad.)*, 1975, 35, 4, 1154.
5. BURGEN A. S. V., EMMELIN N. G. — Physiology of the Salivary Glands. În: *Monographs of the Physiological Society*, vol. 8, Edward Arnold, Londra, 1961.
6. DAVENPORT H. W. — *A Digest of Digestion*, Year Book Medical Publ. Chicago, 1975.
7. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RĂMNICEANU C. — *Histologie*, vol. II, Edit. didactică și pedagogică, București, 1971.
8. EMMELIN N. — *Physiol. Rev.*, 1952, 32, 21.
9. ESCANDE J. P. — *Rev. Rhum.*, 1977, 44, 7—9, 455.
10. GHOZLAN R., AMOR B., MACH P. S., DELBARRE F. — *Rev. Stomat. (Paris)*, 1978, 7—9, 2, 113.
11. GROZA P. — *Fiziologie umană*, ed. a III-a, Edit. medicală, București, 1980, p. 255—277.

12. HALL F. F., GULIG M. J., HIGHTOWER N. C. — *Clin. Res.*, 1969, 17, 303.
13. HENDRIX R. S. — The Secretory Function of the Alimentary Canal. In: „Medical Physiology“ (sub red. Mountcastle V. B.), C. V. Mosby Comp., Saint-Louis, 1974, p. 1178.
14. HIGHTOWER N. C. — Digestion. In: „Best-Taylor's Physiological Basis of Medical Practice“ ed. a IX-a, Williams-Wilkins Comp. Baltimore, 1973, 2—17.
15. HILTON S. M., LEWIS G. P. — *Brit. med. Bull.*, 1957, 13, 189.
16. JACOBSON E. D. — Salivary Secretion. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, 42.
17. KNOCH L. K. — Secretion and Action of Digestive Juices. Absorption. In: „Physiology“ (sub red. Selkurt E. E.), ed. a III-a, Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 599.
18. LUNDBERG A. — *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 21.
19. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*, Simep Editions, Villeurbanne, 1976, p. 4.
20. RAWLINSON H. E. — *J. Anat.*, 1935, 70, 143.
21. SCHNEYER L. H., LEVIN L. K. — *J. appl. Physiol.*, 1955, 7, 508.
22. STRÖMBLAD B. C. R. — *Acta physiol. scand.*, 1959, 40, 130.
23. TALAL N., ASOFSKY R., LIGHTBODY PH. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 49.
24. WRIGHT S. — *Physiologie appliquée à la médecine*, Flammarion Médecine Science, Paris, 1973, ed. a XII-a, p. 420.



## DEGLUTIȚIA

Deglutiția este un proces complex constituit dintr-o secvență rigid ordonată de reflexe, grație cărora conținutul bucal străbate faringele și esofagul ajungând în stomac. În timpul alimentării, conținutul bucal este reprezentat de alimente, iar între mese de către salivă. Procesul deglutiției are loc de 500—1 200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului și numai de 200 ori în timpul meselor (17), fiecare deglutiție avînd durată de cîteva secunde.

Magendie (1847) a descris 3 etape (timpuri) ale deglutiției: bucală, faringiană și esofagiană. Dintre aceste etape, prima poate fi declanșată și oprită voluntar, dar după ce bolul alimentar a trecut de istmul buco-faringian transportul său pînă în stomac se face reflex și inconștient.

### Etapa bucală

Etapa bucală constă din modificările dinamice care au ca rezultat împingerea bolului alimentar din gură în faringe și este inițiată voluntar sau reflex. Această etapă, în cazul alimentelor solide, este precedată de masticție, insalivarea particulelor alimentare, desprinderea unui fragment din conținutul bucal cu limba și constituirea bolului alimentar, care este adus pe suprafața posterodorsală a limbii în „poziție pregătitoare“.

Procesul deglutiției începe cu închiderea orificiului bucal prin contracția orbicularului buzelor, masti-

cația se oprește, mandibula este stabilizată prin contracția fasciculelor posterioară ale temporalului, respirația este sistată. Apoi, vârful limbii se apasă pe bolta palatină înapoia incisivilor superiori prin contracția milohioidienilor, porțiunea bazală a limbii retractată se ridică de asemenea înspre palatul dur, prin contracția mușchilor hiogloși și stilogloși, iar maseterii se contractă, aducînd în contact arcadele dentare. Astfel, bolul alimentar, situat pe fața dorsală a limbii, este comprimat și împins dinainte înapoi, prin contracția musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul buco-faringian se lărgeste prin ridicarea vălului palatin și relaxarea musculaturii stîlpilor vălului, permițînd bolului să treacă în faringe.

Înregistrările presiunii intrabucale în timpul acestei etape a deglutiției au arătat că în partea anterioară a gurii în vecinătatea incisivilor presiunea ajunge la  $-300$  cm apă, (30), iar în partea posterioară a gurii, ca urmare a contracției puternice a musculaturii linguale pe bolta palatină, presiunea ajunge la  $+100$  cm apă (19). Durata etapei bucale a deglutiției este de aproximativ 0,2 secunde (fig. 18, 1 și 2).

### Etapa faringiană

Etapa faringiană, extrem de scurtă (0,1 secunde), este foarte complexă, deoarece faringele, fiind o răspîntie

a căilor digestive și respiratorii, în timpul cît bolul alimentar străbate acest organ trebuie să fie închise atît orificiile posterioare ale foselor nazale cît și glota, pentru a împiedica pătrunderea particulelor alimentare în căile respiratorii. Stimularea receptorilor buco-faringieni de către

vada importanței stimulării receptorilor buco-faringieni, în declanșarea modificărilor dinamice ale acestei etape, este faptul că anestezierea acestor structuri abolește reflexele deglutiției.

Bolul alimentar ajuns în faringe nu se mai poate reîntoarce în gură,

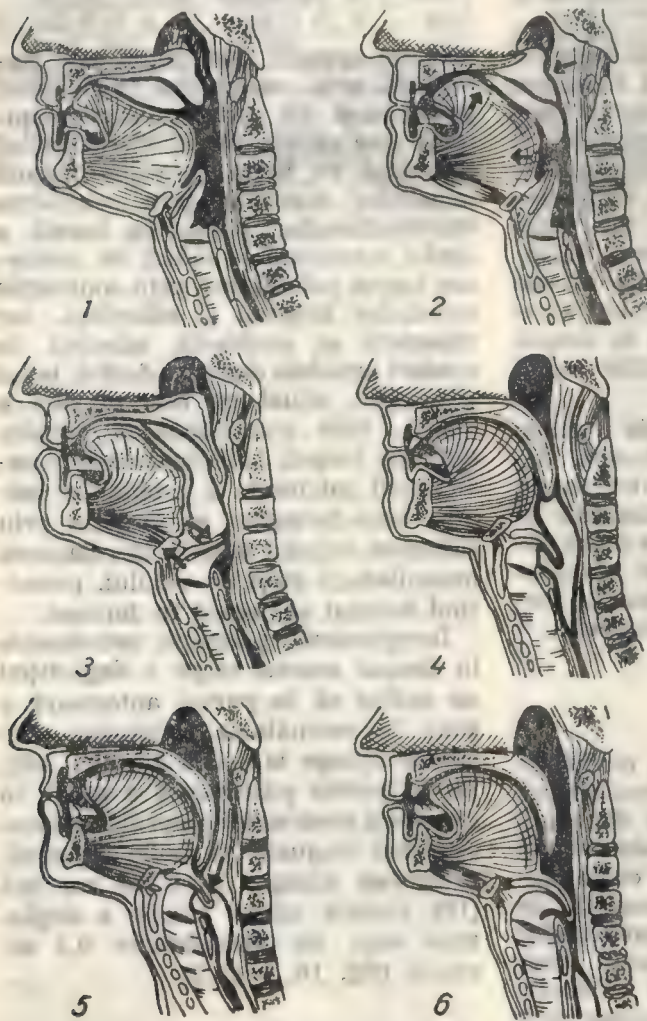


Fig. 18. — Etapele deglutiției.

1 — Debutul timpului bucal: virful limbii sprijinit de palatul anterior împinge înapoi bolul alimentar în șanțul de pe fața dorsală a limbii; 2 — Mișcarea limbii continuă, peretele faringian posterior aduce bolul în contact cu palatul posterior, obstruind orificiul naso-faringian. Aici se termină timpul bucal care a durat 0,2 sec; 3 — Epiglota basculează înapoi, hioidul și laringele se ridică, coardele vocale închid orificiul laringian. Unda contractilă faringiană începe să coboare; 4 — Palatul este placat pe limbă, unda faringiană înaintază, presiunea crește brusc, bolul ajunge la orificiul superior al esofagului. Aici se termină timpul faringian care a durat 0,1 sec; 5 — Unda contractilă împinge bolul care se angajează în sfînterul esofagian superior, ce se deschide; 6 — Unda și bolul au trecut sfînterul, epiglota începe să se ridice și laringele să coboare, se deschide comunicația cu fosele nazale, trecerea prin sfînterul esofagian distal 0,7 sec. (reprodusă după Minaire Y. și Lambert A., 1976).

bolul alimentar declanșează o serie de reflexe, coordonate de centrul bulbar al deglutiției, care închid căile respiratorii și bolul alimentar nu poate lua decît calea esofagiană. Do-

din cauză că musculatura linguală se menține contractată, presiunea, în partea posterioară a gurii este încă ridicată și contracția mușchilor faringopalatini și glosopalatini apropie



stîlpilor anteriori ai faringelui, micșorînd istmul buco-faringian.

Orificiile faringiene ale foselor nasale sînt închise prin ridicarea vîlului palatin, datorită contracției ridicătorilor și a tensorilor vîlului, dar și prin împingerea mecanică a vîlului spre peretele posterior al faringelui de către bolul alimentar. În cazul paraliziei musculaturii vîlului palatin, sau a unui defect structural al acestuia, alimentele pătrund în nasofaringe și deglutiția se tulbură sau devine chiar imposibilă.

Pătrunderea alimentelor prin glotă în căile respiratorii este prevenită și prin oprirea respirațiilor, dar mai ales prin ridicarea laringelui sub rădăcina limbii, datorită contracției mușchilor tirohioideeni, prin apropierea coardelor vocale ca urmare a contracției mușchilor aritenoizi și, parțial, prin aplicarea epiglotei pe glotă, consecutiv deplasării limbii înapoi și a laringelui înainte. Dar epiglota acoperă glota doar parțial și are rolul mai mult de a devia bolul alimentar lateral de orificiul glotic, iar în cazul deglutiției de cantități mari de lichide poziția orizontală a epiglotei face ca lichidele să se scurgă în cascadă peste capătul epiglotic (18).

Concomitent cu aceste reflexe de protecție a căilor respiratorii, acționează și mecanisme reflexe, care asigură progresiunea rapidă a bolului alimentar înspre esofag. Cînd bolul ajunge la baza limbii, are loc o mișcare a limbii în jos și înapoi, concomitent cu deplasarea în sus și înainte a laringelui, avînd ca rezultat accelerarea deplasării bolului. Ajungera bolului în faringe produce o contracție puternică a constrictorului faringian superior, declanșînd o undă peristaltică ce se deplasează rapid aboral, împingînd înaintea ei bolul alimentar sub o presiune de 70—100 cm apă (18). Deplasarea bolului alimentar este ajutată și de

scurtarea hipofaringelui, ca urmare a contracției mușchilor palatofaringieni și stilofaringieni. Prin studii cinefluoroscopice s-a constatat că viteza de deplasare a bolului alimentar în apropierea faringelui este de aproximativ 3 m/sec., în timpul străbaterii faringelui viteza de deplasare crește progresiv pînă la 9 m/s, apoi scade la 4 m/s și cînd trece în esofag ajunge sub 2 m/s. (37).

### Joncțiunea faringo-esofagică

Împins de unda peristaltică, bolul alimentar ajunge rapid la orificiul superior al esofagului — *joncțiunea faringo-esofagiană* — închis între deglutiții, ca urmare a contracției tonice a „sfincterului” esofagian superior (hipofaringian), constituit din mușchiul cricofaringian, prelungire a constrictorului faringelui, din benzi de fibre circulare faringiene și esofagiene, în realitate un sfincter mai mult funcțional decît anatomic. Această zonă, situată la om la 15—20 cm de arcadele dentare și avînd lungimea de 3—4 cm, este caracterizată printr-o presiune intraluminală bazală ridicată (în medie 40 cm apă), separînd zonă faringiană, unde presiunea este egală cu cea atmosferică, de corpul esofagian, unde presiunea este negativă (fig. 19).

Înregistrările manometrice intraesofagiene au arătat că la aproximativ 0,5 sec de la inițierea deglutiției presiunea intrasfincteriană bazală crește ușor, timp de cîteva zecimi de secundă, ca urmare a creșterii tonusului mușchiului cricoesofagian sau a ridicării laringelui, apoi presiunea scade profund sub nivelul bazal, devenind obișnuit negativă față de presiunea atmosferică. Negativarea presiunii intrasfincteriene coincide cu creșterea presiunii faringiene rezultată prin contracția constrictorilor faringelui (superior și mijlociu) și du-

rează 0,7 pînă la 1,0 sec. După ce bolul alimentar a depășit joncțiunea faringo-esofagiană, presiunea intrasfincteriană crește, depășind nivelul bazal, creștere care se înregistrează ca o undă pozitivă de presiune, re-

20 cm, care conectează faringele cu stomacul. Tunica musculară a esofagului, formată din 2 straturi, unul extern longitudinal și celălalt intern circular, este constituită în primii 2—6 cm exclusiv din fibre muscula-

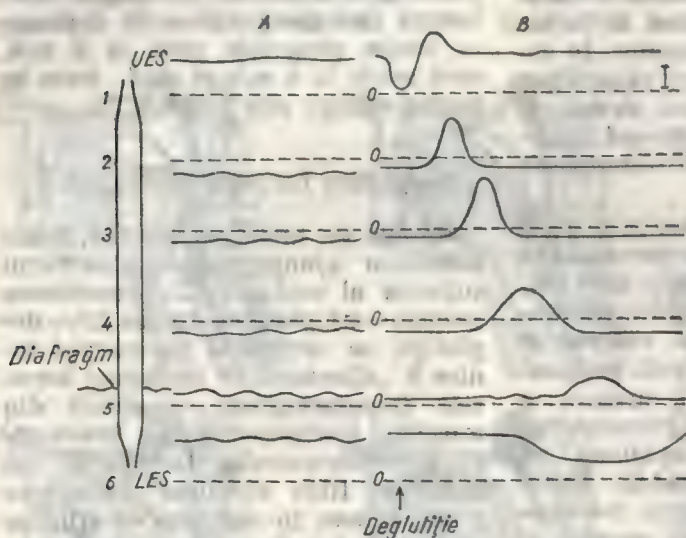


Fig. 19 — Înregistrare manometrică a contracției esofagiene. La nivelul sfîncterului esofagian proximal (UES), în 4 puncte esofagiene și la nivelul sfîncterului esofagian distal (LES). A — Între deglutiții ambele sfînctere sînt închise, presiunea fiind superioară celei atmosferice. Presiunea din corpul esofagului reflectă presiunile intratoracice și intraabdominale. B — La deglutiție UES se relaxează înainte de trecerea bolului, iar după ce acesta a trecut se contractă, urmat de o contracție peristaltică lăsînd să treacă bolul în stomac (reprodusă după Weisbrodt N. W., 1977).

prezentînd continuarea undei peristaltice faringiene. Această creștere împiedică reîntoarcerea bolului, în faringe sub influența presiunii crescute intraesofagiene determinată de unda peristaltică. (Fig. 5). Revenirea presiunii intrasfincteriene la nivel bazal are loc după 3—4 sec. Concomitent cu revenirea tonusului sfîncterului superior, se deschide glota și se reia respirația, mandibula și osul lichid coboară și limba revine la poziția inițială (fig. 18, 3 și 4).

### Etapa esofagiană

Etapa esofagiană urmează celei faringiene și durează pînă ce bolul alimentar a ajuns în stomac, durata fiind diferită în funcție de constituția bolului.

Corpul esofagian este un tub muscular, la om avînd lungimea de peste

re striate. Urmează o zonă de tranziție, în care proporția fibrelor musculare striate scade progresiv în favoarea fibrelor musculare netede, care ajung să constituie elementul structural exclusiv al tunicii musculare în 2/3 distale ale esofagului. Cu toate acestea, mișcarea undei peristaltice produsă de deglutiție este similară de-a lungul esofagului, avînd aceleași caracteristici în ambele segmente și deplasîndu-se fără întrerupere peste joncțiunea dintre cele 2 segmente musculare esofagiene. Probabil că acest fapt este posibil și pentru că mușchiul striat esofagian se comportă similar celui neted, contractîndu-se lent, rămînînd contractat o secundă și apoi relaxîndu-se tot lent, procesul în totalitate avînd o durată de aproximativ 3 secunde (29).

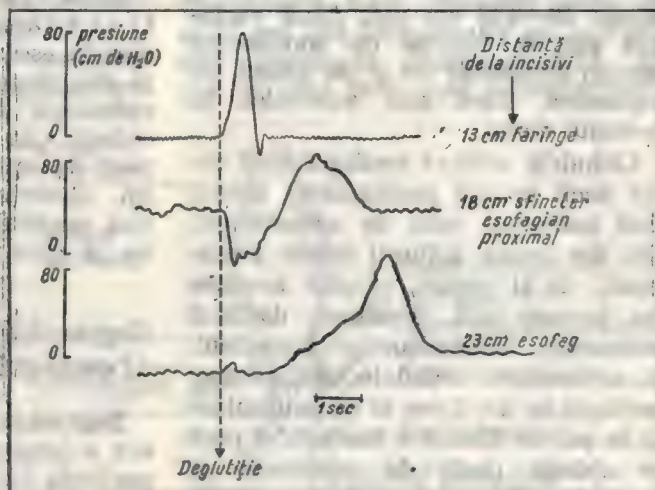


Presiunea intraesofagiană în condiții de repaus este similară cu cea intratoracică și suferă variațiile ritmice ale acesteia, fiind în medie de 5 cm apă, diminuând în inspirație și crescând în expirație cu o amplitudine de 6,5 cm apă. Această presiune negativă din lumenul corpului esofagian este menținută prin contracția tonică a celor 2 sfinctere de la extremitățile organului (Fig. 19).

Deglutiția declanșează o activitate motorie esofagiană, care are ca rezultat transportul bolului alimentar de la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene până la cardia. Transportul bolului se realizează prin unde peristaltice, care se propagă de-a lungul esofagului provocând obliterări ale lumenului de 4—8 cm, în esofagul proximal și de 10—13 cm, în cel distal. (Fig. 20). Din punct de vedere mecanic mișcările peristaltice cuprind, pe de o parte, contracția cir-

Undele peristaltice primare sînt declanșate în faringe consecutiv ajungerii aci a bolului alimentar, la adultul normal 85—90% din deglutiții fiind urmate de inițierea unor asemenea unde, care se propagă apoi aboral, trec peste joncțiunea faringo-esofagiană și se continuă de-a lungul esofagului. La bătrîni, alcoolici și diabetici procentul undelor primare declanșate de deglutiție este mai scăzut. Înregistrările manometrice intraesofagiene au precizat variațiile presionale provocate de aceste unde. Imediat după începutul deglutiției se produce o scădere proximală de scurtă durată și de mică amplitudine, mai frecvent în segmentul superior al esofagului decît în cel inferior, datorită destinderii bruste a esofagului colabab de către ascensiunea laringiană. Urmează o creștere abruptă a presiunii de 10—15 cm apă, atribuită pă-

Fig. 20 — Înregistrarea presiunilor intraesofagiene în timpul deglutiției. În repaus presiunea faringiană este egală cu cea atmosferică. Deglutiția declanșează o creștere bruscă a presiunii, urmată de o scădere scurtă și mică. Presiunea la nivelul sfincterului esofagian proximal (normal peste 20 cm apă) scade de la începutul deglutiției și apoi crește peste nivelul inițial. Creșterea presiunii esofagiene este întîrziată și mai întinsă (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



culară care împinge înainte bolul alimentar și, pe de altă parte, scurtarea esofagului deasupra bolului. În funcție de sediul declanșării se diferențiază 3 tipuri de unde peristaltice.

trunderii bruste a bolului sau a lichidului în esofag. (Fig. 20). În continuare se produce o nouă creștere lentă a presiunii sau un platou presional, datorită contracției peristaltice care se apropie, și, deci, avînd

durată și timp direct proporționale cu nivelul esofagian la care se face înregistrarea. În sfârșit, se produce o undă de presiune pozitivă, monofazică, înaltă, care atinge rapid un vîrf proximal și apoi cade rapid, fiind reprezentată de contracția peristaltică. (Fig. 19). La om viteza unei peristaltice primare, imediat după declanșarea ei faringiană, este de aproximativ 50 cm/sec, apoi, scade progresiv, ajungînd la 25—30 cm de arcadele dentare la numai 3 cm/sec., crește din nou ușor în apropierea joncțiunii eso-gastrice, iar după ce a depășit-o scade marcat, ajungînd la mai puțin de 1 mm/sec. Timpul necesar ca o undă peristaltică primară să străbată esofagul este de 8—12 sec, în esofagul proximal deplasarea unei făcîndu-se la fel de rapid ca în faringe, iar în esofagul distal viteza deplasării scăzînd foarte mult. Presiunea de închidere (presiunea exercitată de unda de contracție) atinge 40—160 cm apă, fiind variabilă atît în funcție de consistența bolului alimentar cît și de sediul înregistrării, fiind mai puternică în esofagul distal.

Lichidele străbat esofagul mai rapid decît undele peristaltice, atunci cînd subiectul este de ortostatism, atît din cauza acțiunii forței gravitației, cît și pentru că sînt împinse din faringe sub presiune, datorită contracției constrictorilor faringieni. În ortostatism lichidele străbat deci esofagul în 1—2 sec și se acumulează în partea distală a esofagului pînă ce ajunge unda de contracție și deschide sfîcterul esofagian distal. Cînd deglutițiile se repetă la scurt interval, de exemplu cînd se bea un pahar cu apă, fiecare înghițitură declanșează secvența eso-faringiană completă, dar peristaltismul esofagian este oprit pînă la ultima înghițitură din serie, cînd apare o singură

undă peristaltică normală și lichidul poate trece în stomac.

Undele peristaltice secundare survin în lipsa deglutiției, fiind declanșate ca urmare a distensiei locale de către lichide sau un bol solid rămas din cauza unei unde peristaltice ineficiente, sau a iritației esofagiene prin reflux gastroesofagian. Undele secundare produc o undă presională pozitivă monofazică simplă, atingînd un vîrf rapid și diminuuînd apoi rapid spre linia bazală. Undele peristaltice secundare au aceeași amplitudine și se propagă de-a lungul esofagului la fel ca undele primare (8). Importanța funcțională a undelor peristaltice secundare este foarte mare, ele reprezentînd un sistem de evacuare a resturilor alimentare sau a lichidelor pătrunse din stomac în esofag (a se vedea „Refluxul gastro-esofagian“).

Undele peristaltice terțiare apar local, neregulat, mai ales în esofagul distal și au frecvență mai mare la bătrîni. La examenul radiologic aceste unde realizează esofagul „în tirbușon“, alteleori un aspect de multiple buzunare simulînd un diverticul. Undele terțiare nu sînt peristaltice și nu se știe ce rol au la nivelul esofagului (18).

### Segmentul terminal al esofagului

Segmentul terminal al esofagului are o lungime de cîtiva cm, dar importanța lui funcțională este deosebită, deoarece aci există o zonă de presiune ridicată, care este închisă între deglutiții, împiedicînd refluxul conținutului gastric în esofag și care se relaxează în timpul deglutiției permițînd ca bolul alimentar să ajungă în stomac. Străbătînd diafragma prin hiatusul esofagian, consti-



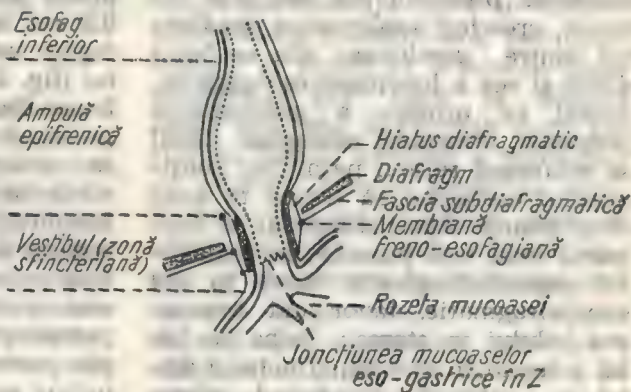
tuit din fibre musculare ale pilierului drept al diafragmului, care la sfârșitul inspirației se comportă ca un sfincter extrinsec colabînd esofagul, segmentul terminal al esofagului este constituit dintr-o porțiune ușor dilatată — ampula epifrenică — situată deasupra diafragmului, vestibulul, a cărei situație este variabilă în funcție de mișcările respiratorii, în inspirație fiind aproape total intraabdominală iar în expirație intratoracică și joncțiunea eso-gastrică (cardia), situată în abdomen. Zona vestibulară prezintă o îngroșare a straturilor circular, iar din punct de vedere funcțional constituie un sfincter fiziologic — sfincterul esofagian distal. Această zonă este solidarizată la hiatusul esofagian prin ligamentul freno-esofagian, provenit din fascia subdiafragmatică și care se inseră sus la nivelul joncțiunii vestibulo-ampulare și jos la înălțimea joncțiunii mucoasei eso-gastrice, care la examenul endoscopic are forma unei linii în Z (fig. 21).

Examenul radiologic evidențiază doar 2 segmente ale esofagului in-

În partea inferioară a zonei sfincteriene, la joncțiunea mucoaselor esogastrice, se observă o gîtuitură inelară, variabilă de la o simplă incizură spasmodică intermitentă pînă la un inel fibros producător de disfagie — inelul Schatzki —, reper deosebit de important pentru stabilirea topografiei normale sau anormale a zonei sfincteriene (a se vedea „Refluxul gastro-esofagian“).

Cercetări mai vechi (39) au arătat că ultimii 2—5 cm ai esofagului au o funcție motorie caracteristică, diferită de cea a corpului esofagian și reacționează invers față de aceasta la droguri colinergice și anticolinergice (23). Prin utilizarea unor traductori de presiune foarte fini, s-a demonstrat că, în condițiuni fiziologice, într-o zonă a esofagului distal, situată 1—2 cm deasupra diafragmului și 1—2 cm sub diafragm, există o presiune crescută, independentă de fazele respirației. Presiunea din această zonă, cuprinsă între 13 și 55 cm apă (comparativ cu +5 cm apă presiunea intraesofagiană și +8 cm apă presiunea intragastrică),

Fig. 21 — Joncțiunea esogastrică. Complexul inferior al esofagului constituit din ampula epifrenică și vestibul (sfincterul esofagian distal), ancorat de diafragm prin membrana freno-esofagiană (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



ferior și anume: ampula epifrenică, definită ca o dilatație tranzitorie avînd baza pe hiatusul diafragmatic și defileul esofagian inferior, un canal strîmt vizibil doar cînd se evacuează bariul din esofag în stomac.

se opune refluxului gastro-esofagian, chiar în condițiile creșterii presiunii intraabdominale. Această zonă de presiune ridicată reprezintă, cel puțin în mare parte, un sfincter intrinsec distal, dovadă fiind relaxarea ei

receptoare după deglutiție (45), (fig. 19).

Înregistrările presiunii intrasfincteriene au demonstrat că la 2,5 sec după deglutiție, deci, cu mult înainte ca bolul să fi ajuns în esofagul

monal (a se vedea „Reglarea deglutiției“).

Situația sfincțerului distal atât supra- cât și subdiafragmatic face ca influența mișcărilor respiratorii să se resimtă diferit asupra ce-

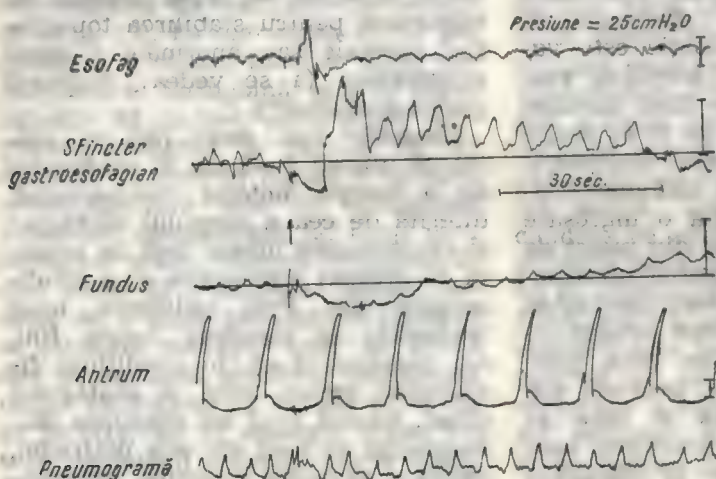


Fig. 22 — Relaxarea receptivă a fundusului gastric în timpul deglutiției la cîine. Con tracția esofagului evoluează cu relaxarea și contracția sfincțerului esofagian distal, dar fără modificări ale caracterului contracțiilor antrului gastric (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

distal, scade presiunea ridicată de la nivelul joncțiunii eso-gastrice, formînd o undă lentă negativă cu durată de 7—10 sec, concomitent cu creșterea presiunii din esofagul inferior, crescînd suplimentar gradientul dintre presiunea din esofagul distal și cea a joncțiunii eso-gastrice. Astfel, ca urmare a gradientului presional, sfincțerul esofagian distal se relaxează reflex, permițînd conținutului esofagian să treacă în zona sfincțeriană. Apoi, sfincțerul se contractă lent, mai puternic în segmentul supradiafragmatic decît în cel subdiafragmatic, favorizînd evacuarea bolului în stomac. După ce bolul a trecut în stomac, sfincțerul distal se contractă, menținînd cîteva secunde o presiune superioară celei bazale. În acest timp fundusul gastric s-a relaxat parțial pentru a primi bolul (9) (fig. 22). Variațiile tonusului sfincțerului esofagian distal sînt sub control nervos vagal și hor-

lor două segmente. În inspirație presiunea scade în segmentul supradiafragmatic și crește în cel subdiafragmatic, punctul de inversare a presiunilor fiind situat într-o zonă de 0,5 cm la mijlocul sfincțerului esofagian inferior la nivelul diafragmului (fig. 23). În cazul unei hernii diafragmatice, punctul de schimbare al presiunilor se va afla sub sfincțer și ca urmare presiunea sfincțeriană scade brutal după 1,5—2 sec de la începutul deglutiției, atinge un minimum după 3—6 ore, relaxarea durînd aproximativ 5 sec. Relaxarea este urmată de o fază contractilă în partea sfincțerului distal de deasupra punctului de schimbare a presiunilor corespunzînd trecerii unei peristaltice, în timp ce sub acest punct presiunea revine la normal (29). (Fig. 18 5 și 6).

În concluzie, deglutiția este un proces neuromuscular complex, inițiat conștient și continuat prin inte-



grarea impulsurilor aferente și a comenzii aferente a centrilor nervoși superiori în centrul deglutiției. Tubul prin care are loc transportul bolului alimentar este constituit din musculatură striată și netedă, iar

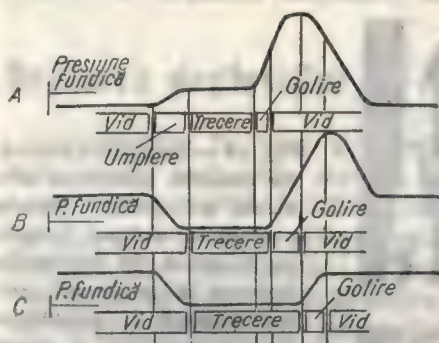


Fig. 23 — Reproducerea schematică a variațiilor presiunii și umplerii cu barlu la 3 niveluri esofagiene. A. Deasupra sfincterului esofagian distal presiunea în repaus este inferioară celei fundice. B. În sfincterul esofagian distal, deasupra punctului de inversare a presiunilor, presiunea în repaus este superioară celei fundice, relaxarea este urmată de un *rebound* contractil. C. În sfincterul esofagian distal, sub punctul de inversare a presiunilor, presiunea de repaus este superioară celei fundice, relaxarea nu este urmată de un *rebound* normal (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

deglutiția poate fi considerată ca o relaxare a tubului pentru a primi materialul înghițit, urmată de contracția musculară peristaltică cu direcție caudală care împinge bolul înaintea ei. Relaxarea este mai importantă în segmentele cu tonus crescut bazal (sfincterele), iar undele peristaltice sînt cele mai importante în restul segmentelor cu tonus scăzut (17).

### Deglutiția la sugar și copil

La adult deglutiția este declanșată prin stimularea zonei reflexogene Wassilieff înervată de glosofaringian

și pneumogastric, în timp ce la făt, începînd de la a 13-a săptămînă, și la sugarul mic deglutiția este inițiată prin excitarea buzelor, înervate de trigemen (21). Desfășurarea deglutiției la sugar este similară celei a adultului, cu excepția fazei bucale. La adult mandibula este stabilizată în contact ocular prin contracția mușchilor ridicători înervați de trigemen, limba este împinsă înainte și în sus prin contracția milohioidienilor și bolul alimentar împins în faringe, în timp ce la sugar stabilizarea mandibulei se face prin contracția mușchilor faciali înervați de nervul respectiv, orbicularul buzelor se contractă puternic și limba se interpune între crestele alveolare, luînd ca punct de sprijin buza inferioară și sfincterul labial contractat (31). După 18 luni, probabil odată cu erupția primilor incisivi, încep să acționeze mușchii ridicători înervați de trigemen și se dezvoltă un nou sistem de stabilizare a mandibulei, osului hioid și limbii. Deci, odată cu dezvoltarea mandibulei (și a receptorilor parodontali) intră în acțiune musculatura mandibulară, permițînd buzelor și limbii să acționeze independent (4, 12). Dacă la naștere limba este mai dezvoltată decît cavitatea bucală, existînd o macroglosie relativă, ulterior cavitatea bucală crește mai rapid vertical odată cu erupția dinților, limba coboară, buzele se alungesc și se împreună mai aproape de joncțiunea mucocutanată, asigurînd o închidere continuă a sfincterului bucal, atît în repaus cît și în timpul deglutiției (4).

Tranziția între tipul de deglutiție al sugarului și cel al copilului nu se face întotdeauna la 18 luni (33) și de aceea între 6 și 9 ani aproximativ 30% din copii au o fază bucală a deglutiției încă diferită de cea a a-

dultului (33), această deglutiție atipică, cu propulsie linguală, prezentînd doar unele analogii cu deglutiția sugarului (Fig. 24). Păstrarea tipului de deglutiție al sugarului este foarte rară la copii, fiind prezentă

la copii care își sug degetul face ca tranziția spre tipul de deglutiție al adultului să nu mai aibă loc și deglutiția să rămînă atipică. Aceasta explică de pildă constatarea că deglutiția atipică a fost prezentă la

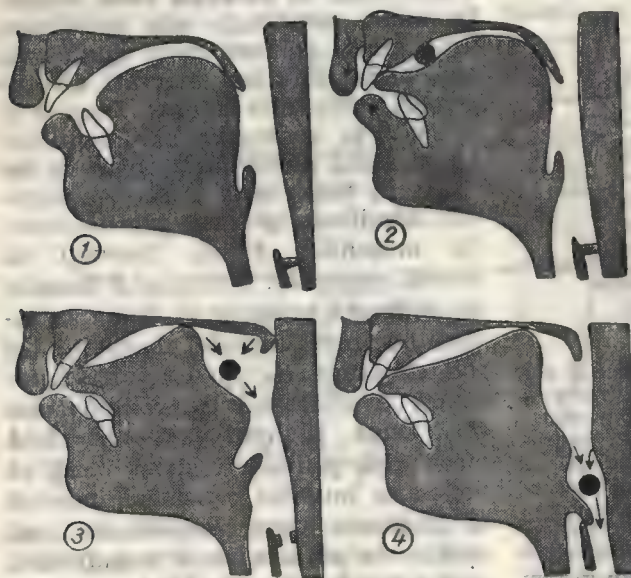
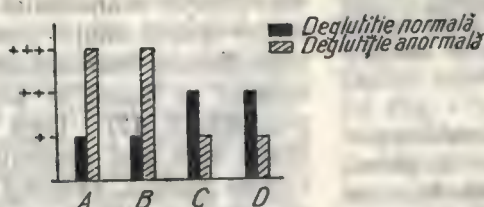


Fig. 24 — Deglutiția atipică. Se remarcă puternica activitate a buzelor, absența contactului ocluzal, propulsia linguală. În partea inferioară a graficului este reprezentată activitatea electromiografică a patratului bărbiei (A), orbicularului buzelor (B), maseterului (C) și pterigoidianului extern (D) în timpul deglutiției tipice la adult și în timpul deglutiției atipice. La adult, în timpul deglutiției tipice cel mai activ sînt mușchii inervați de facial (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).



numai în cazul unor leziuni neurologice severe, în schimb, formele de tranziție cu deglutiții atipice nu sînt rare, frecvența lor scăzînd progresiv și devenind minimă peste vîrsta de 10 ani. Deglutițiile atipice cu propulsia limbii sînt considerate deci anormale numai dacă persistă peste vîrsta de 10 ani (33).

Persistența condițiilor anatomice de la sugar, ca de exemplu în cazul menținerii macroglosiei, sau în prezența hipertrofiei amigdalelor, sau

54% din copiii care și-au supt degetul și numai la 25% din copiii de aceeași vîrstă care nu au avut acest obicei. Stadiile de tranziție ale deglutiției evoluează concomitent cu ocluzia, care creează condiții anatomice noi și de aceea deglutițiile atipice se normalizează odată cu corectarea ortodontică a unor condiții anatomice normale. Dar corectările anatomice influențează concomitent întregul sistem de receptori ai aparatului masticator. De altfel s-a



menționat că erupția primilor incisivi este necesară pentru instalarea controlului trigeminal al etapei bucale a deglutiției, fapt confirmat și de constatarea că la vîrstnicii edentați faza bucală a deglutiției este dominată de acțiunea mușchilor iner-

vați de către facial. Pentru dezvoltarea unei deglutiții tipice este necesar ca SNC să fie normal, dovadă fiind persistența deglutițiilor atipice la cei cu sindroame cerebeloase, la atetozici și în alte afecțiuni neurologice severe (12).

## Reglarea deglutiției

Coordonarea în timp și spațiu a complexelor activități motorii care asigură transportul bolului alimentar din gură pînă în stomac este efectuată de mecanisme nervoase, care dețin de altfel rolul principal în tot timpul desfășurării procesului și cărora li se adaugă la nivelul esofagului mecanisme hormonale, reprezentate de hormoni secretați de glande endocrine situate în afara tractului digestiv și de hormoni „intestinali“.

Numărul mare de mușchi care participă la deglutiție (peste 25) și care își primesc inervația prin mai mulți nervi motori cranieni, presupune existența unor complexe conexiuni centrale, realizînd o unitate funcțională, constituită din mai mulți nuclei bulbo-pontini care intră succesiv în activitate, coordonînd o anumită etapă a procesului. Această secvențialitate asigură propagarea ordonată și fără întrerupere a undei de contracție, chiar dacă s-a practicat o secțiune transversală a esofagului.

Deglutiția poate fi inițiată voluntar, dar în condiții obișnuite este efectuată fără nici un efort conștient, fiind declanșată de stimuli periferici proveniți de la nivelul mucoasei buco-faringiene, precum și de mesaje de la centrul nervos superior (17).

### Receptorii (mecano-, chemo- și termoreceptori)

Receptori (mecano-, chemo- și termoreceptori), avînd o dispoziție oarecum diferită la diverse specii animale, sînt situați la om în jurul istmului oro-esofagian, în așa numita zonă reflexogenă Wassilieff, constituită din stilpii anteriori și posteriori, peretele posterior al faringelui, precum și amigdalele, palatul moale și partea posterioară a limbii. (Fig. 25). Sensibilitatea acestor receptori la om este următoarea, în ordine descrescîndă: stilpii anteriori, stilpii posteriori, faringele posterior etc. (29). Declanșarea deglutiției se poate face și voluntar, cu condiția ca în gură să existe un stimul pentru receptori (cel puțin cîtiva ml de salivă), deoarece în condițiile lipsei totale a salivei nu se poate realiza deglutiția; de asemenea este necesar ca receptori să funcționeze normal, blocarea lor prealabilă printr-un anesthetic împiedicînd deglutiția. Experimental s-a obținut deglutiție și prin stimularea cortexului cerebral, a sistemului limbic și a formațiunii reticulate.

Impulsiunile provenite de la diverse receptori sînt transmise pe fibre centripete ale nervilor cranieni și anume: pe ramura maxilară a trigemenului, glosofaringian, laringeul superior, recurent și ramurile

esofagiene ale nervului pneumogast-  
tric. Aceste fibre converg în fascicu-  
lul și apoi în nucleul solitar,  
unde ajung și fibre prin care  
este transmisă comanda corticală și

lor nucleii motori, centrul deglutiției  
asigură și coordonarea unui anumit  
nucleu, de exemplu al motoneuron-  
ilor din nucleul hipoglosului răspun-  
zători de unda peristaltică linguală.

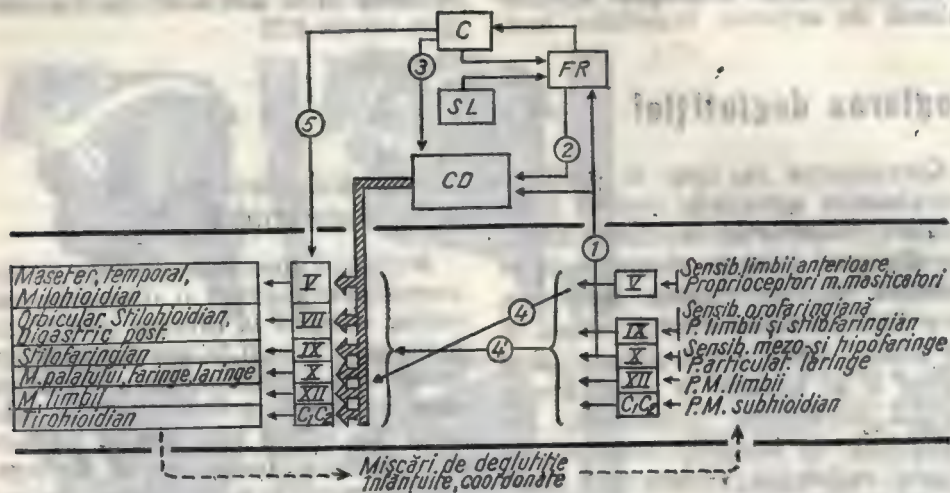


Fig. 25 — Mecanismele neurofiziologice ale deglutiției. CD — centrul deglutiției asigură coordonarea riguroasă a mușchilor deglutiției, pe baza informațiilor primite de la receptori prin nervii V, IX și X (calea 1) și prin informații corticale (calea 3), limbice (SL) și de la formațiunea reticulată (FR) (calea 2). În timpul deglutiției activitatea nervului XII rămâne sub dependența reflexelor declanșate prin stimularea nervului V (calea 3). În general activitatea diferiților motoneuroni ar rămâne adaptată pe cale reflexă (calea 4) și poate că este modificată prin impulsuri cortico-nucleare (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

de aci sînt proiectate „centrului deglutiției”, situat în formațiunea reticulată a bulbului rostral. Acest centru se află în vecinătatea nucleului vagului, de la care primește informații și căruia îi transmite impulsuri motorii, a centrului masticației, cu care se află în relații de antagonism reciproc și a centrului respirator bulbar, a cărui activitate de asemenea o inhibează. La adult respirația se oprește în timpul deglutiției, iar deglutiția are loc obișnuit la sfîrșitul expirației; la sugar există o sincronizare perfectă între supt, deglutiție și respirație, ritmul fiind impus de către deglutiție (29). În afara coordonării activității diverși-

## Centrul deglutiției

Centrul deglutiției este constituit din 2 jumătăți simetrice, fiecare hemicentru coordonînd activitatea motorie buco-faringo-esofagiană ipsilaterală. Cei 2 hemicentri sînt uniți între ei prin fibre care asigură activitatea lor sincronă, iar dacă aceste fibre sînt secționate fiecare hemicentru continuă să inițieze deglutiția de partea sa. Distrugerea centrului deglutiției duce la pierderea componentei faringiene a procesului, în timp ce comanda corticală s-a dovedit că nu este indispensabilă pentru desfășurarea normală a deglutiției.



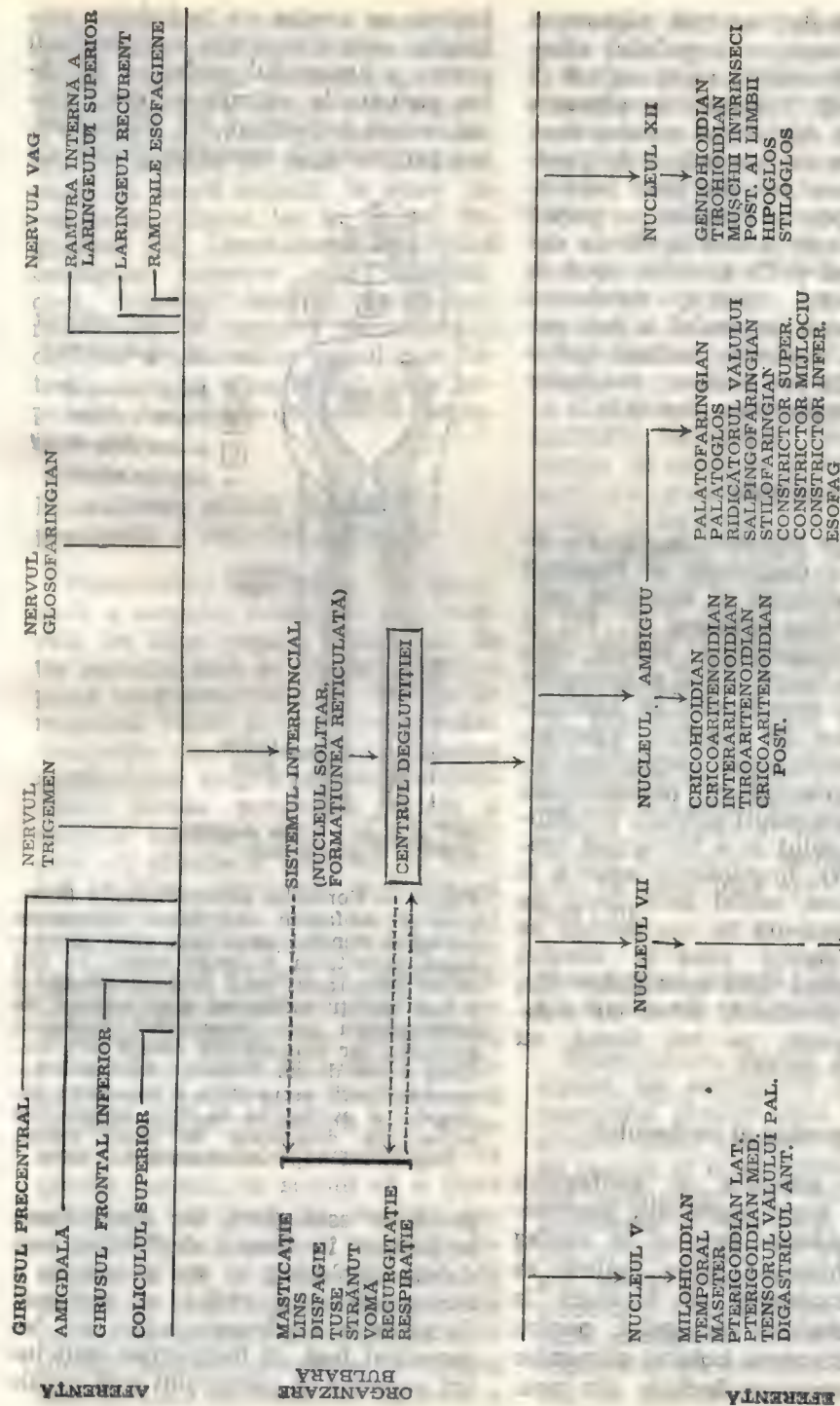


Fig. 26 — Schema sistemelor aferente și eferente implicate în deglutiție și a interrelațiilor deglutiției cu alte activități (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

Odată stimulat, centrul deglutiției începe să descarce impulsuri efectoare, cu o frecvență rigid reglată (2 impulsuri/sec). Descărcările eferente ale centrului deglutiției nu sînt controlate printr-un mecanism de *feedback*, deoarece mușchii care participă la acest proces complex au puțini proprioreceptori și sînt lipsiți de sistemul aferent  $\gamma$ . Ca urmare, tipul de descărcări este identic, indiferent dacă stimularea centrului a fost periferică sau centrală, nefiind influențat nici de secționarea mușchilor sau de novocainizarea lor (12).

### Impulsuri eferente

Impulsurile aferente descărcate de către centrul deglutiției se transmit nucleului ambiguu și nucleilor motori ai nervilor cranieni V, VII și XII (44). Musculatura striată care intervine în timpii bucal și faringian își primește impulsurile de contracție prin fibre ale nervilor trigemen și facial (musculatura buco-linguală), nervii glosofaringieni (musculatura limbii și faringelui) și vagii (musculatura faringelui și a întregului esofag) (fig. 27). Impulsurile apar a fi secvențializate, astfel încît unda de contracție apărută în oro-faringe se deplasează aboral pînă la nivelul cardiei, trecînd fără modificări din segmentul proximal, dotat cu musculatură striată, pe cel distal, cu musculatură netedă.

### Orificiul superior al esofagului

Orificiul superior al esofagului este închis între deglutiții, împiedicînd pătrunderea aerului în esofag și se deschide cu puțin înainte ca unda de contracție să fi ajuns la mușchii distali ai faringelui, pentru a permite trecerea bolului alimentar și, după aceea, se închide din nou.

Înainte se credea că închiderea orificiului este consecința compresiunii pasive a lumenului esofagian de către structurile extrafaringiene, plexul venos important din vecinătate, sau proprietățile mecanice pasive ale

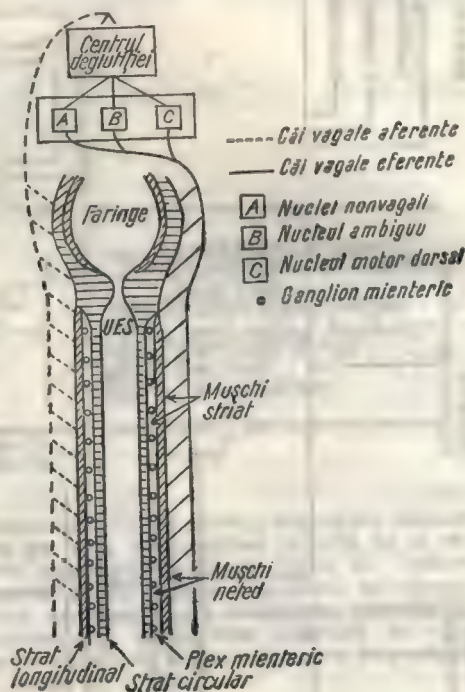


Fig. 27 — Controlul peristaltismului faringian și esofagian. Aferențele faringiene activează centrul deglutiției care coordonează activitatea nucleilor vagali cu alți centri (respiratori etc.). Mușchii faringelui și cei striati esofagieni sînt activați de către centru prin intermediul nucleului ambiguu, iar musculatura netedă prin nucleul motor dorsal. Peristaltismul este datorat activării secvențiale a mușchilor faringelui și esofagului de către impulsurile secvențiale descărcate de către centru (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).

peretilor esofagieni, iar deschiderea orificiului în timpul deglutiției s-ar datora deplasării în sus și înainte a laringelui, care ridică și esofagul. Cercetările electromiografice au demonstrat însă că închiderea orificiului superior al esofagului este rezul-



tatul contracției tonice a mușchilor striati, care constituie sfincterul esofagian proximal (cricofaringeul și benzile de fibre circulare faringiene și esofagiene), dovadă fiind potențialele de acțiune pe care le descarcă continuu acești mușchi în stare de repaus și sistarea lor în timpul deglutiției (15). Deschiderea orificiului esofagian superior este datorată, deci, relaxării acestor formațiuni musculare, ca urmare a inhibării centrale a neuronilor vagali care întrețin tonusul sfincterului, prin impulsuri descărcate de centrul deglutiției (29).

### **Musculatura striată din 1/3 proximală a corpului esofagian**

Musculatura striată din 1/3 proximală a corpului esofagian este inervată de fibre vagale colinergice de tip somatic, care se termină printr-o placă neuromusculară, la fel ca în mușchiul striat (22), și care produc contracție musculară prin acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor nicotinici. Partea proximală striată a corpului esofagian este corelată reciproc cu sfincterul superior, în sensul că între deglutiții musculatura corpului esofagian este relaxată și sfincterul este contractat, iar în timpul deglutiției situația se inversează. Contracția musculaturii striate a esofagului proximal este peristaltică, contracția apărută la capătul proximal al esofagului propagându-se apoi ordonat caudal. Existența unei organizări a musculaturii esofagului în unități motorii, în sensul că o fibră nervoasă activează un anumit număr de fibre musculare, permite presupunerea că propagarea undei de contracție de-a lungul esofagului este rezultatul excitării secvențiale a unor unități motorii succesive, la rândul său, mediată de excitarea în serie a

neuronilor din nucleul motor al vagului (12).

Secționarea nervilor vagi deasupra emergenței ramurilor principale esofagiene are consecințe grave asupra deglutiției, mai ales ca urmare a paraliziei definitive a musculaturii striate a esofagului proximal (36). La unele animale, al căror esofag este constituit numai din fibre musculare striate (cîine, iepure), vagotomia înaltă bilaterală este urmată de incapacitatea permanentă de a înghiți, iar paralizia esofagiană cu stază alimentară, asociată pierderii sensibilității laringiene, favorizează aspirația de alimente și lichide în plămîni, cu moarte prin bronhopneumonie de aspirație.

Musculatura striată a esofagului proximal fiind inervată exclusiv de către fibre vagale colinergice, este clar că plexul mienteric, prezent între cele 2 straturi musculare ale acestui segment, nu are funcție motorie. Prezența fusurilor neuromusculare în mușchiul striat esofagian și producerea de descărcări în neuronii bipolari din ganglionul nodos — ganglionul sensorial al vagului —, consecutiv distensiei esofagiene, dovedesc că acest plex are funcție sensibilă (28).

### **Musculatura netedă din cele 2/3 distale ale esofagului**

Musculatura netedă din cele 2/3 distale ale esofagului se comportă funcțional similar celei din 1/3 proximală, fiind relaxată în perioadele de repaus și contractându-se în timpul deglutiției. De altfel unda de contracție își păstrează caracteristicile în tot timpul cît străbate esofagul, acesta comportîndu-se, în pofida structurii sale diferite, ca o structură omogenă. Diferențele dintre segmentul cu musculatură striată și cel cu musculatură netedă se pot

face numai farmacologic, atropina blocînd răspunsul peristaltic la deglutiție în segmentul cu musculatură netedă și curara avînd același efect în segmentul cu musculatură striată (Fig. 28).

Această presiune ridicată dispăre în timpul deglutiției, presiunea sfincterului egalizîndu-se cu cea intragastriacă, pînă ce unda peristaltică a străbătut întreg corpul esofagian și apoi revine la valorile de repaus. A-

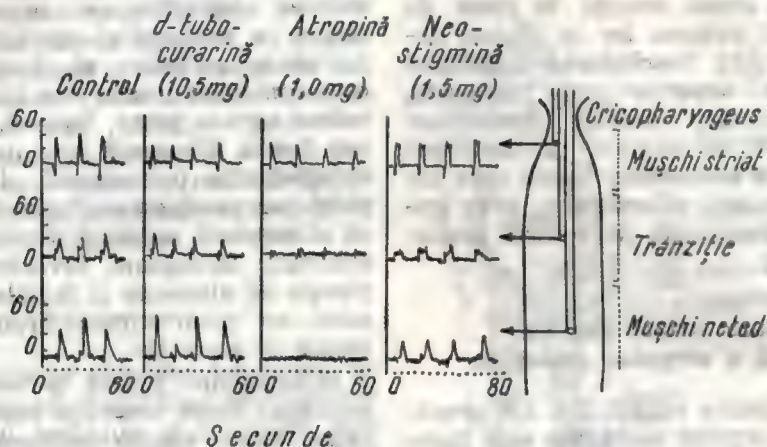


Fig. 28 — Segmente din înregistrări manometrice făcute în perioada de control și după administrare de d-tubocurarină, atropină și neostigmină. Amplitudinea unei peristaltice este diminuată de d-tubocurarină pe mușchiul striat, dar nu și pe cel neted, în timp ce atropina abolește peristaltismul mușchiului neted, dar nu îl modifică pe cel al mușchiului striat. Neostigmina anulează ambele efecte (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

## Sfincterul esofagian distal

Sfincterul esofagian distal, închis, în repaus, se deschide înaintea unei peristaltice esofagiene, pentru a lăsa bolul alimentar să pătrundă în stomac și apoi se închide din nou (Fig. 22). Mecanismele închiderii și deschiderii sfincterului distal, respectiv, ale tonusului și relaxării sale, deși au fost intensiv studiate, nu sînt încă complet lămurite. De altfel însăși existența sfincterului a fost discutată, deoarece el nu poate fi delimitat anatomic. Cercetările manometrice au evidențiat însă în ultimii ani ai esofagului o zonă de presiune bazală ridicată (la om cu 12—30 mm Hg superioară celei intraabdominale), care se opune refluxului conținutului gastric în esofag.

ceste modificări sînt dovada existenței unui sfincter funcțional la capătul distal al esofagului, închis în perioade de repaus ca urmare a unui tonus și relaxat în timpul deglutiției, (fig. 29).

Controlul activității motorii a esofagului distal și a sfincterului distal implică participarea a 3 tipuri de factori: miogenici, neurogenici și hormonal.

## Factorii miogenici

Factorii miogenetici, sînt similari cu cei ai mușchiului scheletic și cardiac, cel puțin 3 proprietăți miogenice contribuind la realizarea funcției motorii esofagiene și anume:

1) presarcina-tensiunea pasivă exercitată de distensia mușchiului de către bolul alimentar;



2) postsarcina — rezistența contra căreia se contractă mușchiul, constituită de factori intraluminali și presiunile sfincteriană și intragastrică;  
3) inotropismul, care reflectă factorii umorali și neurali ce acționează

care constituie, împreună cu fibre ale sistemului simpatic care mediază căile adrenergice, un plex strâns în jurul jumătății distale a esofagului, din care ies fibre care pătrund în plexurile intramurale, în special

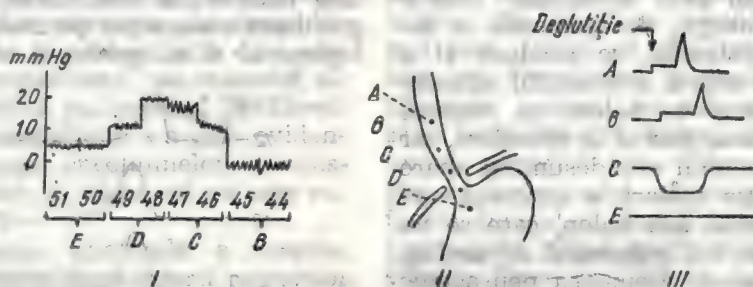


Fig. 29 — Caracteristicile sfincterului esofagian distal. I. Presiunea intraluminală înregistrată cu un cateter care este retras din stomac în esofag (numerele indică distanța în cm pînă la partea anterioară a nărilor corespunzătoare literelor din desenul II). Zona de presiune crescută dintre cm 49 și 46 separă esofagul de stomac. III. Zona de presiune ridicată ce se comportă ca un sfincter, relaxindu-se la stimuli adecvați. A și B arată prima creștere simultană de presiune generată de trecerea bolului din faringe în esofag, urmată de unda peristaltică de contracție (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

pentru a augmenta contracția musculară.

Creșterea presarcinii (distensia) și/sau a postsarcinii (rezistența), pînă la un anumit punct, generează contracții mai puternice, dar dacă este depășită această limită se produce decompensarea. Astfel, împiedicarea mecanică a progresiunii bolului mărește postsarcina, impunînd esofagului o activitate mai puternică și apoi retenția esofagiană, care duce la dilatație și creșterea presarcinii, care accentuează decompensarea.

### Factori neurogenici

Factorii neurogenici sînt reprezentați prin fibrele a 3 sisteme (colinergic, adrenergic și purinergic), a căror contribuție relativă este încă neelucidată.

Nervii vagi, care mediază căile colinergice și purinergice, dau fibre

în peretele esofagian și se ramifică în plexul mienteric Auerbach. Acest plex conține un număr foarte redus de fibre adrenergice (2), situate mai ales în vecinătatea vaselor sanguine, restul fibrelor fiind colinergice și purinergice. Pericarionii neuronilor acestui plex, cu proprietăți funcționale și morfologice diferite, au fost încă insuficient studiați, unii reprezentînd corpul celular al fibrelor colinergice, dar ceilalți îndeplinind funcții încă neprecizate. S-a sugerat că multe din aceste celule ar face parte dintr-un sistem sensorial, deoarece esofagul conține mecanoreceptori cu adaptare lentă și rapidă care declanșează aferențe vagale. (28) În trecut s-a considerat că natura peristaltică a undei de contracție declanșată de deglutiție ar fi datorată mecanismelor de integrare din plexul mienteric. Reflexe locale (neinfluențate de centrii nervoși) au fost

studiate *in vitro* pe esofagul de oposum. Distensia unui segment de esofag distal cu ajutorul unui balon produce 3 răspunsuri: la începutul distinderii esofagul se scurtează, ca urmare a contracției stratului extern longitudinal prin mecanism neurogenic colinergic, de asemenea la începutul distensiei se produce și o contracție scurtă a stratului circular chiar înainte de balon, un răspuns direct al mușchiului la întindere, iar după ce balonul este desumflat apare o contracție inelară a stratului circular imediat sub balon, care se va propaga pe tot segmentul de esofag, un răspuns de asemenea neurogenic realizat prin nervii motori, care transmit excitația numai stratului muscular circular (6).

Cercetări *in vitro* pe fragmente musculare, pe care se pot studia separat răspunsurile celor 2 straturi musculare, au precizat că stratul longitudinal are un singur tip de nervi motori excitatori, acționând prin receptorii muscarinici, iar stratul circular are de asemenea un singur tip de nervi, a căror excitație nu are nici un efect în timpul perioadei de excitație, dar la încetarea acesteia, după o anumită latență, produc o contracție scurtă a mușchiului (*off-response*), foarte sensibilă la tetrodotoxină, deci, de origine neurogenică, dar neafectată de diverși antagoniști vegetativi. S-a sugerat că acest răspuns, „îndepărtat” ar fi intim corelat cu peristaltismul mușchiului neted, deoarece s-a demonstrat existența unui gradient al latenței între sfârșitul perioadei de stimulare nervoasă și contracția circulară „îndepărtată”. Acest gradient de latență crește de la 0,8 sec. la începutul segmentului de esofag, la 3 sec. în partea distală a acestuia (fig. 30). Probabil că acest gradient se datorează anumitor diferențe între celulele musculare din partea mai proximală

și mai distală a segmentului esofagian. În acest sens s-a demonstrat un gradient al concentrației intracelulare a  $K^+$  de-a lungul segmentului esofagian, a cărui bază nu este cunoscută. S-a emis chiar ipoteza, încă nedovedită concludent, că progresiunea contracției peristaltice esofagiene ar fi miogenică și nu neuro-

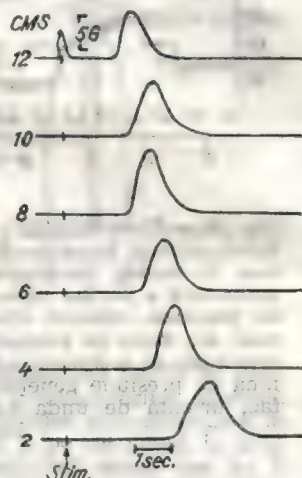


Fig. 30 — Gradientul latenței răspunsului întârziat al mușchiului neted esofagian de Oposum. Inele esofagiene recoltate la 2, 4, 6, 8, 10 și 12 cm deasupra joncțiunii eso-gastrice. Stimulul este constituit din 5 impulsuri de 0,5 msec și 10 Hz aplicate simultan tuturor celor 6 inele esofagiene, dintre care cel mai proximal conține și ceva fibre musculare striate, după cum reiese din scurta serie de secuse produsă ca răspuns la stimul, apoi toate inelele se contractă cu răspuns întârziat (reprodusă după Christensen J. 1978).

genică și ar fi datorată gradientului concentrației intracelulare a  $K^+$ , care scade de la capătul rostral spre cel distal. (40).

Nervii vagi se admite clasic că mediază peristaltismul corpului esofagian și relaxarea sfincterului distal declanșată de deglutiție, prin intermediul receptorilor muscarinici și nicotinici ai ganglionilor mienterici (38), datorită eliberării de către fi-



brele postganglionare a unui mediator, a cărui natură este încă necunoscută. Cercetările *in vitro* au precizat că acest mediator este o substanță noncolinergică, nonadrenergică (42), poate ATP sau un derivat purinic înrudit (5), sau mai posibil VIP, deoarece în fibrele nervoase ale mușchiului circular al esofagului a fost evidențiat imunochimic un material similar acestui polipeptid. În fibrele nervoase esofagiene s-a mai evidențiat prezența encefalinelor, a substanței P etc., al căror rol nu este cunoscut (27).

Secționarea bilaterală a nervilor vagi deasupra desprinderii ramurilor esofagiene principale este urmată de paralizie esofagiană, care rămâne permanentă în segmentul proximal cu musculatură striată, în timp ce în segmentul distal cu musculatură netedă peristaltismul revine lent și deglutiția poate fi reluată (38).

Undele peristaltice primare, declanșate de deglutiție pe calea nervilor vagi, se propagă apoi sub controlul plexului mienteric și al mușchiului esofagian, în timp ce undele secundare, declanșate de distensia esofagului, sînt controlate de factori miogenici și de căile nervoase locale. Această opinie clasică pare însă că nu corespunde realității și, de aceea, denumirile de unde primare și secundare se recomandă a fi utilizate numai pentru a indica din ce loc a fost declanșat peristaltismul esofagian, deoarece, indiferent de modul de inițiere, în ambele situații sînt implicate atît căi neurale centrale cît și locale (3).

Stimularea sau secționarea nervilor vagi nu influențează presiunea sfincterului distal, dar drogurile colinergice și inhibitorii colinesterazei măresc presiunea și forța peristaltismului (35), iar anticolinergicele inhibează presiunea bazală sfincteriană și efectul excitator al gastrinei (24).

Numeroase date experimentale demonstrează că tonusul sfincterului distal este de origine miogenică. Menționăm în special contracția tonică a micilor fragmente de mușchi recoltate din zona sfincteriană, tonus pe care nu îl au și fragmentele recoltate din imediata vecinătate și, mai ales, faptul că nici *in vivo* și nici pe fragmente musculare din sfinctere, tonusul nu este abolit de către tetrodotoxină, substanță neurotoxică specifică (14). Tonusul miogen al mușchiului sfincterian este foarte dependent de căi energogenetice aerobe, fiind foarte rezistent la efectele lipsei de  $Ca^{2+}$  și ale excesului de  $Mg^{2+}$ .

În opoziție cu aceste date, s-a constatat că la om vagotomia chirurgicală sau medicamentoasă provoacă reflux gastro-esofagian și esofagită, verificate endoscopic și histologic, dovedind că și fibrele colinergice excitatoare dețin un rol în controlul tonusului sfincterian.

Relaxarea sfincteriană în timpul deglutiției este însă neurogenă, dar nu se cunosc transmitătorii neurohormonali ai procesului inhibitor. Nervii inhibitori nu sînt fatigabili, acțiunea lor inhibitoare nu diminuează prin stimularea frecventă repetată și nici nu se exacerbează prin repaus — continuînd să acționeze și la concentrații ale  $Ca^{2+}$  și  $Mg^{2+}$  în lichidul extracelular la care încetează obișnuit transmiterea neurohormonală. Acești nervi sînt intim conectați cu centrul deglutiției, conexiunile fiind vagale și cuprinzînd o sinapsă colinergică, ce utilizează receptori atît muscarinici cît și nicotinici (7).

Sistemul adrenergic nu influențează, conform concepției clasice, funcția esofagiană în sens opus celui colinergic, nu inițiază peristaltismul și nici nu produce relaxarea sfincterului distal, ci doar modulează aceste



efecte. Receptorii  $\alpha$ -adrenergici sînt stimulatori ai peristaltismului și ai presiunii sfincateriene, iar  $\beta$ -receptorii sînt inhibitori. Ca urmare, efectul stimulării adrenergice va depinde de numărul, distribuția și sensibilitatea acestor tipuri de receptori. Denervarea adrenergică totală prin 6-hidroxidopamină nu influențează peristaltismul esofagian și nici relaxarea sfincaterului distal și diminuează numai cu 20% presiunea bazală sfincateriană (10).

Mișcarea peristaltică adecuată față de proprietățile bolului alimentar este rezultatul cooperării inervației extrinseci și intrinseci, în esofagul proximal cu musculatură striată importanța majoră fiind deținută de inervația vagală, care declanșează contracțiile și asigură progresiunea lor conform programului centrului deglutiției, iar inervația intrinsecă modulează și coordonează această activitate, în timp ce în esofagul distal cu musculatură netedă inervația vagală amorsează doar contracțiile, a căror propagare regulată este asigurată de inervația intrinsecă (12).

### Factorii umorali

Factorii umorali și în special hormonii gastro-intestinali dețin roluri importante în controlul motricității esofagiene și al sfincaterului distal.

### Gastrina

Gastrina a fost primul și cel mai investigat dintre acești hormoni. Administrarea de gastrină I și de pentagastrină mărește presiunea sfincaterului distal, iar *in vitro* fragmentele de mușchi din sfincaterul distal sînt mult mai sensibile la gastrină decît fragmentele musculare recoltate din vecinătate. De asemenea inactivarea gastrinei prin seruri imuno-specifice reduce presiunea bazală a

sfincaterului distal, iar cercetările efectuate la om au arătat că aciditatea gastrică scade presiunea sfincateriană, în timp ce alcalinizarea gastrică exercită efecte inverse, aceste modificări fiind atribuite diminuării și, respectiv, creșterii descărcărilor de gastrină (a se vedea „Gastrina”). Deoarece atropina antagonizează efectele gastrinei, s-a afirmat că efectele gastrinei asupra sfincaterului esofagian s-ar exercita prin eliberarea de acetilcolină, ipoteză care nu a fost verificată ulterior, de aceea s-a admis că gastrina nu acționează asupra sfincaterului distal prin mediație neurală, ci prin stimularea unor receptori situați pe celulele musculare. Rolul gastrinei în reglarea tonusului sfincaterului distal a început să fie pus la îndoială cînd s-a constatat că modificările tonusului sfincaterian, consecutive variațiilor pH-ului gastric, nu se corelează cu nivelurile gastrinemiei, iar administrarea de seruri antigastrină nu provoacă modificări ale presiunii bazale sfincateriene sau ale răspunsului sfincaterian la gastrină. Apoi s-a demonstrat că perfuzia de gastrină în doze de la 0,004 la 12  $\mu\text{g/Kg/h}$  la oameni normali, deși produce o secreție acidă maximală, nu mărește presiunea sfincaterului distal (11), iar instilarea intragastrică de proteine, care de asemenea mărește nivelul gastrinemiei, nu se corelează cu presiunea sfincaterului distal (16), ceea ce sugerează intervenția altor factori hormonalii sau neurali în creșterea presiunii sfincateriene postprandiale. Aceste rezultate contradictorii au făcut ca, în prezent rolul gastrinei în reglarea activității esofagiene și sfincateriene să fie neclar, gastrina, chiar dacă deține un rol, nu este factorul major, influențele dominante fiind exercitate de alți factori neurali sau hormonalii.



## Motilina

Motilina, un polipeptid secretat de celulele mucoasei duodenului și jejunului, în doze foarte mici produce modificări fazice ale presiunii sfincterului esofagian distal, efect antagonizat de atropină asociată cu hexametoniu. Probabil că motilina acționează asupra neuronilor colinergici preganglionari stimulând descărcarea de acetilcolină, care, la rândul ei, excită neuronii colinergici care controlează fibrele circulare ale sfincterului (41).

## Colecistokinina

Colecistokinina, un alt polipeptid descărcat din partea proximală a intestinului subțire ca răspuns la lipide, aminoacizi și acidifiere, diminuează presiunea sfincterului esofagian distal, prin acțiunea asupra unor receptori celulari identici cu cei ai gastrinei (CCK are o structură carboxil terminală identică cu cea a gastrinei). Grăsimile antagonizează creșterea presiunii sfincteriene ca răspuns la un prinz proteic, precum și pe cea determinată de pentagastrină, ceea ce sugerează intervenția unui mecanism competitiv, CCK ocupând receptorii comuni cu gastrina împiedică efectul stimulator al acesteia (32).

## Secretina

Secretina, un polipeptid eliberat din partea proximală a intestinului subțire ca răspuns la acidifiere, administrată la om în doze care produc un răspuns pancreatic maxim (1,0 u/kg), sau eliberată prin acidifierea duodenului, nu are nici un efect asupra tonusului bazal sfincterian, dar antagonizează competitiv efectele gastrinei, prin efect direct asupra celulelor mușchiului circular al sfincterului (25).

## Glucagonul

Glucagonul, hormon cu asemănări structurale cu secrețina, injectat la om diminuează puternic presiunea sfincteriană și antagonizează efectele pentagastrinei, dar nu are nici un efect asupra amplitudinii peristaltismului esofagian. În schimb, glucagonul endogen are doar un efect redus asupra presiunii bazale a sfincterului esofagian (20).

## Estrogenii

Estrogenii și progesteronul s-a presupus că influențează presiunea sfincterului esofagian distal, deoarece în timpul sarcinii pirosusul este obișnuit. Prin cercetări efectuate la femei care iau secvențial contraceptive, s-a constatat că estrogenul (etinilestradiolul) nu are nici un efect asupra presiunii sfincteriene, în timp ce agentul progestativ (dimetisteronul), adăugat etinilestradiolului, diminuează semnificativ presiunea sfincteriană.

## Prostaglandinele

Prostaglandinele, hormoni celulari ubicvitari, afectează atât secreția cit și motilitatea tractului digestiv. Administrarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  produce creșterea presiunii sfincterului, iar  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGA}_2$  exercită efecte antagoniste, prostaglandinele din grupul E fiind inhibitori mai puternici decât  $\text{PGA}_2$  (34). Rolul prostaglandinelor în controlul sfincterului esofagian distal nu este încă lămurit.

## Histamina

Histamina, acționând asupra receptorilor  $\text{H}_2$ , influențează, în afară de secreția gastrică și frecvența cardiacă, și presiunea sfincterului esofagian distal, provocând creșterea ei,

efect abolit de cimetidină, un agent blocant al receptorilor  $H_2$ . Nu se cunoaște încă rolul histaminei în reglarea presiunii sfincterului esofagian distal.

Din datele menționate reiese că influența polipeptidelor eliberate local și a altor hormoni locali este probabil foarte importantă, dar semnificația ei rămâne încă neelucidată (27).

În concluzie deglutiția apare ca o succesiune de activități motorii co-

ordonate în timp și în spațiu de un centru bulbar, a cărui activitate este declanșată de stimuli periferici (deglutiția reflexă) sau de impulsuri corticale (deglutiția comandată). A-cestei coordonări centrale a activității motorii i se adaugă o ajustare prin circuite reflexe cu punct de plecare periferic și poate și un centru cortical. Musculatura netedă a esofagului suferă de asemenea multiple și complexe influențe din partea hormonilor gastro-intestinali.



## FIZIOPATOLOGIA DEGLUTIȚIEI

Procesul deglutiției poate fi tulburat în diverse afecțiuni care lezează organe periferice ce participă la deglutiție (mușchi, nervi etc.), sau centrul bulbari ai deglutiției și/sau formațiunile nervoase supraetajate care coordonează activitatea acestor centri. Manifestările clinice ale acestor afecțiuni constau în dificultate în deglutiție (disfagie), durere (odionofagie, pirozis, durere spontană) și

regurgitații, expulzia pe gură a hranei sau a altor materiale de deasupra sfincterului esofagian distal, deși, frecvent materialele regurgitate pot avea origini într-un reflux gastric. Intensitatea manifestărilor clinice poate merge de la simplul disconfort la deglutiție, uneori tranzitor, până la imposibilitatea (paralizia) deglutiției.

### Tulburările etapei buco-faringiene a deglutiției

Etapa buco-faringiană poate fi tulburată ca urmare a incapacității transferului bolului alimentar din gură în faringe și/sau din faringe în esofag, a contracției inadecuate oro-faringiene sau a malfuncției sfincterului esofagian proximal (cricofaringian) și se manifestă prin disfagie la introducerea materialelor în gură, sau mai frecvent la 1—2 sec de la încercarea de a înghiți.

#### Etapa bucală a deglutiției

Etapa bucală a deglutiției poate fi tulburată de numeroase afecțiuni buco-linguale. Lezările inflamatorii dureroase acute sau subacute reprezintă cauzele cele mai frecvente ale disfagiei buco-faringiene: abcese dentare, glosite, tbc sau lues lingual, angine, amigdalite, abcese periamigdalene etc. Neoplasmele linguale pot

produce grave tulburări ale deglutiției prin limitarea motilității limbii, sau prin blocaj mecanic. Anomaliile congenitale ale limbii și mai ales ale palatului dur („gura de lup“ palatoschisis etc.), precum și leziunile palatine distructive luetice sau neoplazice, provoacă dificultăți în inițierea deglutiției și uneori refluxuri nazale. Afecțiunile musculaturii masticatorii, caracterizate prin trismus de origine odontogenă, tetanică, rahitică sau histerică, sau slăbirea forței de contracție (miotonie distrofică, polimiozită, dermatomiozită), sau tulburările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare (miastenia gravă) pot determina grave alterări ale deglutiției. Alteori tulburările deglutiției sînt consecința scăderii profunde a secreției salivare (a se vedea „Hipo- și asialiiile“). Leziunile periferice sau

centrale ale unor nervi cranieni care coordonează deglutiția pot de asemenea tulbura procesul (leziuni de origine traumatică, luetică sau neoplazică ale nervilor V, VII, IX și X).

Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecințele lor tardive (stenoze) pot provoca dificultăți în evacuarea bolului alimentar din gură în faringe. Cele mai grave tulburări le produce paralizia vălului palatin de cauză nevrotică sau centrală (postdifterică, variolică, paralizie bulbară, ramolismențe, abcese sau tumori bulbare etc), deoarece în aceste condiții alimentele refluează în cavitățile nazale.

### Etapă faringiană a deglutiției

Etapă faringiană a deglutiției poate fi tulburată prin diverse cauze, cele mai frecvente fiind inflamațiile acute faringiene. Corpii străini, stenozele cicatriceale, abcesele reci retrofaringiene din spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui pot jena deglutiția mecanic, prin însăși prezența lor. Leziunile nervoase centrale pot diminua forța de contracție a

constrictorului faringian, astfel devenind imposibilă inițierea unei contracții peristaltice care să evacueze conținutul faringian în esofag (accidentele cerebrovasculare, parkinsonismul, siringomielia și poliomieliita bulbară, scleroza laterală amiotrofică etc.) (1). În aceste condiții nici vălul palatin nu se mai poate ridica normal și ca urmare lichidele înghițite refluează pe nas. Anomaliile laringiene nu împiedică de obicei închiderea glotei, aceasta fiind închisă prin contracția mușchilor adductori, în schimb, abolirea reflexelor de apărare laringiene, prin scăderea excitabilității nervilor sau a centrilor nervoși (afecțiuni ale sistemului nervos, narcoză, intoxicații cu barbiturice sau cu morfină, come uremice, hepatice, diabetice etc.), permite pătrunderea în căile respiratorii a unor fragmente alimentare cu consecințe severe. Mobilizarea laringelui în timpul deglutiției este esențială pentru desfășurarea normală a timpului faringian și de aceea procesele patologice care imobilizează laringele, împiedicând ascensiunea lui sub baza limbii în timpul cît bolul alimentar străbate laringele, pot provoca grave alterări ale procesului deglutiției (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecții cronice-lues, tuberculoză etc.).

## Disfuncția sfincterului superior al esofagului

Disfuncția sfincterului superior al esofagului (acalazia cricofaringiană) constă într-o lipsă de coordonare între contracția constrictorului faringian și relaxarea sfincterului, acesta relaxându-se dinainte ca faringele să se fi contractat maximal, ceea ce are ca urmare imposibilitatea pătrunderii bolului alimentar în esofag, determinând senzație de înec și tuse, astfel fiind favorizată aspirația de particule alimentare în căile

respiratorii. Această disfuncție faringo-esofagiană a fost observată în accidente vasculare cerebrale, leziuni periferice ale nervului vag, sindromul pseudobulbar, poliomieliită, miotonie, miastenie (1), dermatomiozite, sindromul oculo-faringian, miozita mușchiului cricofaringian etc. Aceleași manifestări clinice, datorate hipertoniiei sfincterului cricofaringian, au fost descrise la nevro-



tici („globus histericus“). Unii autori consideră că disfuncția cricofaringiană este răspunzătoare pentru dezvoltarea diverticulilor Zenker, situați

pe peretele posterior al faringelui, deasupra orificiului esofagian superior (a se vedea „Diverticuli esofagieni“).

## Tulburările etapei esofagiene a deglutiției

Etapa esofagiană a deglutiției, care are rolul de a transporta prin unde peristaltice bolul alimentar din faringe pînă în stomac, poate fi tulburată fie de afecțiuni esofagiene sau mediastinale, care obstruează sau comprimă lumenul esofagian, fie de afecțiuni esofagiene sau de boli sistemice cu afectare esofagiană, care alterează peristaltismul esofagian și/sau corelațiile funcționale esofago-sfincteriene. În toate aceste condiții vor apărea manifestări subiective și obiective ale tulburării progresiunii lobului alimentar de-a lungul esofagului.

### Disfuncțiile esofagiene de cauză mecanică

Disfuncțiile esofagiene de cauză mecanică, cele mai frecvente în practică, sînt consecința unor afecțiuni care diminuează sau chiar obstruează total lumenul esofagian, îngreuiînd sau chiar oprind tranzitul esofagian. Dintre cauzele endocavitare care produc disfuncții mecanice esofagiene menționăm: corpii străini înghițiți, cauză frecventă în special la copii, stricturile esofagiene de diverse cauze (caustice, traumatice, inflamatorii, postoperatorii, postiradiere etc.), tumorile benigne dezvoltate în lumen (granulom, papilom, adenom, polipi solitari sau multipli etc.) sau intramural (chisturi, leiomioame, fibromioame, neurinoame etc.) și tumorile maligne infiltrante, ulcerovegetante sau polipoide (epitelioame malpighiene, spinocelulare în 2/3

proximală ale esofagului și adenocarcinoame în 1/3 distală (fig. 32).

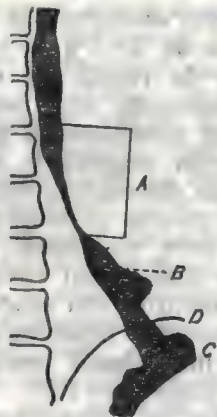


Fig. 31 — Esofagită caustică (schemă după radiografie). A — zonă de stenoză progresivă, B — stomacul în torace, C — diafragma, D — stomacul stenozat neregulat este interesat de asemenea în procesul cicatriceal (reprodusă după Fouet P., 1974).



Fig. 32 — Formele macroscopice ale cancerului esofagian și imaginile lor radiologice. 1. Forma infiltrantă — stenoză circulară, cel mai adesea neregulată; 2. Forma vegetantă — lacună cu contururi mai mult sau mai puțin regulate. 3 și 4. Forma ulcerovegetantă cea mai frecventă (3) necirculară — imagine în menisc (4) circulară — stenoză foarte neregulată pînă la obstrucție completă (reprodusă după Fouet P., 1974).

Dintre cauzele paraesofagiene care tulbură funcția esofagului prin compresie externă menționăm: anevrismele aortei toracice, gușile plonjante, tumorile benigne și maligne mediastinale și diverticulii esofagieni.

### Diverticulii esofagieni

Diverticulii esofagieni se găsesc cu o frecvență de 3—5% la examenele radiologice de rutină ale esofagului și sînt constituiți din hernieri ale mucoasei și submucoasei prin breșe ale straturilor musculare. Au forma unor saci de dimensiuni variate, suspendați la diverse niveluri ale esofagului, cu care comunică printr-un orificiu de dimensiuni variate, și au peretele constituit din mucoasă atrofică, submucoasă hipertrofiată și fibroasă și musculoasă redusă la cîteva fibre musculare (13).

În funcție de mecanismul lor de formare, diverticulii se împart obișnuit în 2 mari grupe: de pulsune și de tracțiune. Deși această clasificare este clasică, trebuie precizat că de cele mai multe ori factorii etiopatogenetici se întrică (factori mecanici și inflamatori, tulburări funcționale și dinamice, anomalii de dezvoltare etc.) și de aceea nu se poate vorbi de diverticuli de pulsune sau de tracțiune puri.

a) *Diverticulii de pulsune*, rar înfilniți, prezenți mai ales la bărbați de peste 60 de ani, se admite că sînt consecința hiperpresiunii intraluminale consecutivă contractilității peristaltice crescute, care, similar procesului de constituire al unei hernii de forță, împinge mucoasa prin punctele slabe ale musculoasei. Sediu de predilecție al acestor diverticuli este la nivelul încrucișării esofagului cu bronhia stîngă (diverticuli epibronșici), sau imediat deasupra diafragmului (diverticuli epifrenici),

deci, în vecinătatea celor 2 sfinctere ale esofagului, ceea ce sugerează că în producerea lor intervin și tulburări ale dinamicii sfincteriene. În același sens pledează și asocierea frecventă a acestor diverticuli cu afecțiuni esofagiene care tulbură funcția sfincteriană (acalazie, hernie hiatală, diskinezii) (13).

— Diverticulul faringo-esofagian (Zenker) se dezvoltă pe peretele posterior al hipofaringelui, la joncțiunea faringo-esofagiană, imediat deasupra gurii esofagului, de fapt fiind un diverticul faringian (fig. 33). Formarea diverticulului Zenker este consecința unei neconcordanțe funcționale faringo-esofagiene în momentul ajungerii bolului alimentar la acest nivel, în sensul întîrzierii deschiderii gurii esofagiene atunci cînd musculatura faringiană este contractată maximal. Se crează astfel o hi-

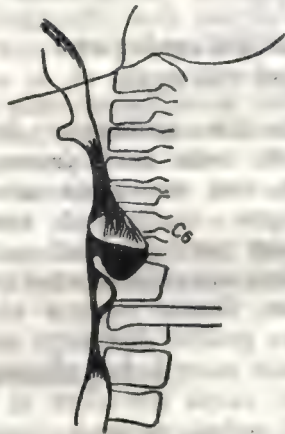


Fig. 33 — Diverticul Zenker (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

perpresiune intralumină, care, în condițiile unor factori favorizanți (predispoziție, atrofie senilă etc.), forțează peretele muscular faringian și constituie începutul dezvoltării diverticulului. Evoluția diverticulului este lentă dar progresivă, la început



asimptomatică, iar în stadii tardive, când a atins dimensiuni mari, diverticulul produce compresii puternice esofagiene și disfagie, senzație de sufocare, de oprire a progresiunii bolului alimentar. Stagnarea alimentelor în diverticul explică regurgitarea unor alimente nedigerate ingerate cu 2—3 zile înainte, mirosul fetid al acestora, inflamațiile diverticulare și bronhopneumoniile de deglutiție prin reflux nocturn în căile respiratorii. Diverticuli mari, dezvoltăți înapoia esofagului apoi în jos spre mediastin sau la stînga, pot comprima o serie de organe din vecinătate, provocînd diverse simptome printre care: răgușeală (compresiunea nervului recurent), nevralgii brahiale, cefalee și congestie cerebrală (compresiunea venelor gîtului), hipersalivație și tulburări oculopapilare (comprimarea simpaticului), amețeli, stări lipotimice etc. (13).

— Diverticulul epifrenic, situat pe ultimii 8 cm ai esofagului deasupra diafragmului, se face la nivelul unui punct slab congenital sau dobîndit



Fig. 34 — Diverticul epifrenic (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

al musculaturii peretelui esofagian, în condițiile unei incoordonări esofago-sfincteriene (acalazie, hernie hiatală etc.) (fig. 34). Multă vreme ignorat fiind asimptomatic, acest diverticul se manifestă când a atins di-

mensiuni mai mari prin: disfagie mai mult sau mai puțin intensă, uneori paradoxală, vărsături alimentare, senzație de plenitudine, oprirea bolului alimentar, tuse, sughiț, tendință la lipotimii. Diverticulul este infectat constant din cauza stazei, iar infecția poate difuza provocînd peridiverticulite.

b) *Diverticuli de tracțiune*, cei mai frecvenți dintre diverticuli esofagieni, sînt descoperiți, de cele mai multe ori întîmplător, cu ocazia unui examen radiologic, deoarece sînt asimptomatici. Situați la nivelul bifurcației bronșice, în apropierea ganglionilor hilari și traheobronșici, acești diverticuli, unici, mici, în formă de con, sînt atribuiți inflamațiilor ganglionilor limfatici din vecinătate, sau a altor inflamații periesofagiene (pleurezii, pericardite, mediastinite), care produc în timpul evoluției scleroză periesofagiană iar, ulterior, prin retracția țesutului cicatriceal, exercită tracțiuni asupra peretelui esofagian, producînd sacul diverticular. Probabil însă că și în cazul acestor diverticuli, factorul patogenetic principal este tot presiunea crescută intraluminală, iar modificările peretelui esofagian, consecutive unor inflamații de vecinătate, constituie doar condițiile favorizante pentru constituirea diverticulului. Complicațiile acestor diverticuli, consecințe ale infecției, sînt excepționale; hemoragii, fistulizare în plămîni, trahee sau bronhii.

### Disfuncțiile esofagiene de cauză dinamică

Disfuncțiile esofagiene de cauză dinamică, mai rar întîlnite în practică comparativ cu precedentele, se datorează tulburării peristaltismului esofagian și/sau a corelațiilor fizio-



logice dintre peristaltica și dinamica sfincteriană. Funcția motorie a esofagului constă din unde peristaltice, cu secvență ordonată de propagare și amplitudine normală, care, declanșate de deglutiție și/sau de distensia corpului esofagian, transportă bolul alimentar aboral pînă la nivelul sfincterului esofagian distal, care se deschide înaintea unei de contracție, permițînd intrarea bolului în stomac. Coordonarea peristaltismului corpului esofagian, cu variațiile de tonus ale sfincterelor esofagiene proximal și distal, se realizează prin mecanisme complexe neurale și umorale.

Dinamica esofagiană normală poate fi dereglată de către diverse cauze, unele afectînd primar esofagul, iar altele provocînd boli mai generale în cadrul cărora există și tulburări ale motilității esofagiene. Uneori este afectat peristaltismul esofagian intermitent sau permanent, putînd chiar dispărea complet sau doar pe anumite segmente, în special pe cele distale. În aceste condiții deglutiția sau distensia esofagiană declanșează contracții non-progresive pe un segment lung, sau contracții care se propagă doar pe distanțe limitate aboral sau oral, sau contracții segmentare dezorganizate. Alteori o singură deglutiție declanșează contracții esofagiene multiple. Diskineziile corpului esofagian se pot însoți și de tulburări ale funcționalității sfincterului distal, dar uneori tulburările dinamicii sfincteriene evoluează ca entități clinice distincte.

Tulburările peristaltismului esofagian, absența contracțiilor normale și înlocuirea lor cu contracții slabe, nonprogresive, precum și tulburările relaxării celor 2 sfinctere esofagiene provoacă alterări ale progresiunii bolului alimentar.

### Tulburările primare ale motilității esofagiene

Tulburările primare ale motilității esofagiene sînt acalazia și spasmul difuz, descrise obișnuit ca entități distincte, deoarece în formele tipice pot fi diferențiate cu ușurință pe baza criteriilor clinice, radiologice și manometrice. Dar existența unor forme intermediare și tranziția de la spasmul difuz la acalazie și invers, au făcut ca mulți autori să le considere doar ca variante ale unei boli unice.

*Acalazia esofagiană (cardiospasmul sau megaesofagul idiopatic)* este o boală cu etiologie necunoscută, cu frecvența de 1/100 000, care poate apare la orice vîrstă, dar este mult mai rară la copii. Afectiunea constă în dilatația mai mult sau mai puțin importantă a corpului esofagian (megaesofag), deasupra unui segment terminal efilat (cardiospasm).

Acalazia este caracterizată prin 3 tulburări ale dinamicii esofagiene: absența peristaltismului de-a lungul întregului esofag și prezența de unde terțiare cu amplitudine mică sau înaltă, relaxarea incompletă a sfincterului distal (doar aproximativ 30% din normal), creînd dificultăți în evacuarea bolului alimentar și creșterea presiunii sfincteriene în repaus pînă la 50 mm Hg (normal 20 mm Hg).

Simptomatologia acalaziei — consecință a tulburărilor menționate — constă din: disfagie, uneori aproape totală, alteori minimă sau chiar absentă, intermitentă, capricioasă, prezentă atît pentru lichide cit și pentru solide (ceea ce o diferențiază de stenozele organice), regurgitații prîndiale sau postprîndiale, la început alimentele ingerate recent, mai tîrziu alimente ingerate cu 2—3



zile înainte, cu miros fetid, însoțite de un lichid acru, greșos, dureri retrosternale necorelate cu alimentația, apărind noaptea, uneori cu iradiieri spre gât sau spate, iar mai târziu tuse nocturnă chintoasă sau complicații bronhopulmonare consecutive aspirației în căile aerifere de resturi alimentare; pierdere în greutate condiționată de gravitatea disfagiei.

Examenul radiologic arată că substanța de contrast se oprește în partea superioară a esofagului, în clinostatism fiind mișcată înainte și înapoi de către undele terțiare non-peristaltice, iar în ortostatism parte

alungește, devine eudată, contracțiile cu amplitudine redusă au tendință să dispară, se instalează stază esofagiană.

Examenul manometric în cazuri tipice arată: aperistaltism, vîrfuri presionale debutînd imediat după deglutiție, crescînd și descrescînd mai lent, prezente pe întreg esofagul, relaxare deficitară a sfîcterului esofagian distal, multe deglutiții nefiind urmate de relaxări, iar dacă totuși se produc, relaxările sînt incomplete și de scurtă durată, presiunea sfîcteriană normală sau crescută, presiuni bazale înalte la

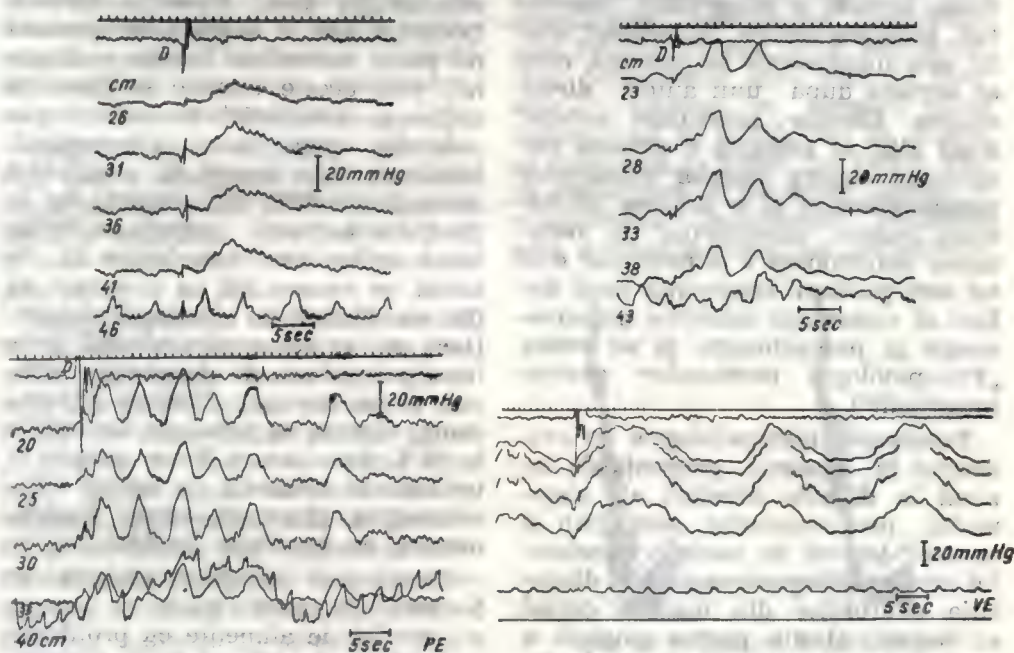


Fig. 35 — Aspecte diverse ale motilității esofagiene în acalazie. a și b — acalazie tipică; c și d — acalazie puternică (reprodusă după Vantrappen G. și Hollemans J., 1978).

din bariu trece în stomac, printr-un orificiu incomplet dilatat, datorită gravitației. Calibrul esofagian, la început normal, se strîmtează progresiv în segmentul terminal (1—3 cm), iar mai târziu porțiunea mijlocie a esofagului se dilată, se

nivelul corpului esofagian din cauza stazei. (fig. 35).

Drogurile colinergice (mecholyl = acetil- $\beta$ -methacolină) produc la cîteva minute după injectare un răspuns motor esofagian foarte intens, uneori chiar dureros, esofagul răspun-

zindola doze mici prin contracții submaximale. (1).

Porțiunea dilatată a esofagului răspunde deci la agentul colinergic ca un țesut denervat, conform legii Cannon, devenind hipersensibilă la agentul neurotransmițător specific (acetilcolină), din cauza lipsei colinesterazei, consecință a deficitului ganglionar. De aceea, fibrele musculare devenite hipersensibile se vor contracta puternic de câte ori sînt activate fibrele preganglionare care se termină în peretele esofagian (deglutiție). În schimb, segmentul distal esofagian își menține reactivitatea, dovadă a integrității inervației postganglionare. Sfincterul distal este hiperreactiv la gastrină, care ar acționa după unii autori direct asupra fibrelor musculare netede, după alții ar exercita o acțiune excitatoare asupra fibrelor colinergice postganglionare și o acțiune inhibitoare asupra receptorilor  $H_2$ . Relaxarea defectuoasă a sfincterului distal este probabil consecința unui deficit al sistemului inhibitor nonadrenergic și noncolinergic (a se vedea „Fiziopatologia hormonilor gastro-intestinali“).

Examenle histopatologice au evidențiat în acalazie prezența de leziuni la diferite niveluri ale sistemului neuromuscular esofagian și anume: leziuni în nucleii trunchiului cerebral (degenerescență și dispariția neuronilor din nucleul dorsal al vagului și din partea caudală a nucleului ambiguu), leziuni ale fibrelor vagale (degenerescență walleriană, fragmentarea și dispersia neurofibrilelor, discontinuități ale tecii Schwann, rupturi mielinice), leziuni ale ganglionilor plexului intramural (infiltrații cu celule mononucleate, dispariția celulelor argirofile și apariția argirofiliei la nivelul neuronilor restanți, înlocuirea neuronilor lezați cu țesut cicatriceal) și

leziuni ale fibrelor musculare netede (autoliză celulară, detașarea microfibramentelor de pe suprafața membranei celulare, hipertrofia fibrelor circulare în partea dilatată a esofagului și atrofie prin denervare). Aceste leziuni întinse, care nu s-a precizat încă unde debutează, au fost atribuite fie unui virus neurotrop (herpetic?), care ar ataca selectiv neuronii nucleului vagal și apoi s-ar extinde de-a lungul axonilor vagului, fie unui mecanism autoimun.

Tratamentul acalaziei constă în dilatația pneumatică sau miotomia sfincterului distal (operația Heller). Deoarece nici o metodă terapeutică nu poate normaliza funcția esofagului, prin aceste metode se încearcă obținerea ameliorării tranzitului alimentelor prin zona sfincteriană. Miotomia este urmată de ameliorări marcate în 80% din cazuri, dar la 25% din bolnavii operați se instalează reflux gastro-esofagian și, de aceea, se recomandă ca miotomia să fie completată cu fundoplicaturare. Dacă nu există contraindicații (psihoză, suspiciune de degenerare, vîrsta) se va încerca dilatația sfincteriană, urmată de rezultate favorabile în 75% din cazuri. S-au propus și tratamente medicale cu agenți anticolinergici, glucagon, agenți  $\beta$ -adrenergici, cu rezultate limitate.

Carcinomul complică acalazia în 5—10% din cazuri, poate ca urmare a retenției de alimente cu proliferare bacteriană. Alteori însă, acalazia este consecința unei tumori a joncțiunii gastro-esofagiene, de cele mai multe ori a unui adenocarcinom. Dar acalazia mai poate surveni și în cazul unor cancere pancreatice, bronșice sau gastrice, precum și în limfoame ale esofagului inferior, manifestările clinice fiind identice cu cele ale acalaziei primare și cedînd după extirparea tumorii sau iradierea



limfomului. În aceste cazuri acalazia este rezultatul, fie al obstrucției funcționale a joncțiunii gastro-esofagiene, fie al invadării plexurilor mienterice.

Acalazia există și în boala Chagas provocată de un protozoar (*Trypanosoma cruzi*), care se localizează cu predilecție în ganglionii mienterici esofagieni și intestinali, pe care îi distruge prin neurotoxine sau prin efect inflamator. Ca urmare, se instalează tulburări ale motilității esofagiene, identice cu cele din acalazia primară, dar cu diferența că presiunea sfincterului distal este normală sau crescută. Concomitent cu dilatația esofagiană în grade variabile, se constată frecvent și dilatația altor organe cavitare (megacolon, megaureter, cardiomiopatie).

*Spasmul difuz esofagian (discalazia)* este o afecțiune rară, cu frecvență de cel puțin 5 ori mai mică decât a acalaziei, care poate apare la orice vîrstă, dar incidența maximă este peste 50 de ani.

Simptomatologia afecțiunii constă în: durere retrosternală, adesea intensă, care poate iradia spre gît și braț, simulînd anghina pectorală, nelegată de alimentație, putînd apare și noaptea în timpul somnului, disfagie intermitentă, variabilă ca intensitate, provocată atît de lichide cît și de solide, net influențată de factori psihologici. Cel mai frecvent durerea și disfagia coexistă. Comparativ cu acalazia, în spasmul difuz durerea este mai intensă, disfagia mai slabă și starea generală mai puțin alterată. Deoarece spasmul difuz esofagian poate fi prezent și asimptomatic, diagnosticul său necesită atît examene clinice cît și manometrice și radiologice.

Examenelor radiologice obișnuite pot fi negative, de aceea adesea este necesar a se recurge la tehnici spe-

cială de examinare. În cazuri tipice deglutiția declanșează în jumătatea superioară a esofagului contracții anormale, care uneori apar sub forma unor ondulații fine ale conturului esofagian, alte ori apar contracții „în tirbușon”, profunde, asimetrice, separate de proeminențe care seamănă cu diverticulii, mai rar se produce o contracție strînsă a esofagului pe o lungime de cîtiva cm. Frecvent, la pacienții cu spasm difuz simptomatic se constată o îngustare ușoară, difuză, a 1/2—2/3 distale ale esofagului cu dilatația ușoară a segmentului proximal (fig. 36). Contracțiile simultane nonprogresive sau contracțiile segmentare dezorganizate împing înainte bolul alimentar, care progresează însă lent. În opoziție cu acalazia, în spasmul difuz esofagul nu se dilată, sau se lărgește doar lent și puțin, nu există stază alimentară și de aceea lipsesc și complicațiile pulmonare rezultate prin deglutiția resturilor alimentare.

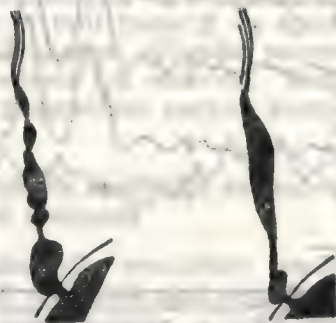


Fig. 36 — Spasme etajate esofagiene (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

Examenelor manometrice evidențiază aspecte anormale doar în 1/3—2/3 distale esofagiene, în timp ce segmentul proximal este normal, sau doar ușor afectat. Deglutiția declanșează în segmentele esofagiene distale virfuri presionale nesecven-

țiale, unde repetitive și bifazice și unde gigante. Obişnuit esofagul păstrează un oarecare grad de peristaltism, contracțiile peristaltice normale putînd să se propage pînă la cardia, sau să fie urmate în segmentele inferioare de unde de contracție simultane sau chiar repetitive. Alte-

ori undele primare se termină la mijlocul esofagului, fiind înlocuite în segmentele inferioare de unde simultane. Presiunea sfîcteriană este normală, relaxarea sfîcterului distal se face normal și complet, contracțiile sfîcteriene sînt normale, deși, uneori premature (fig. 37).

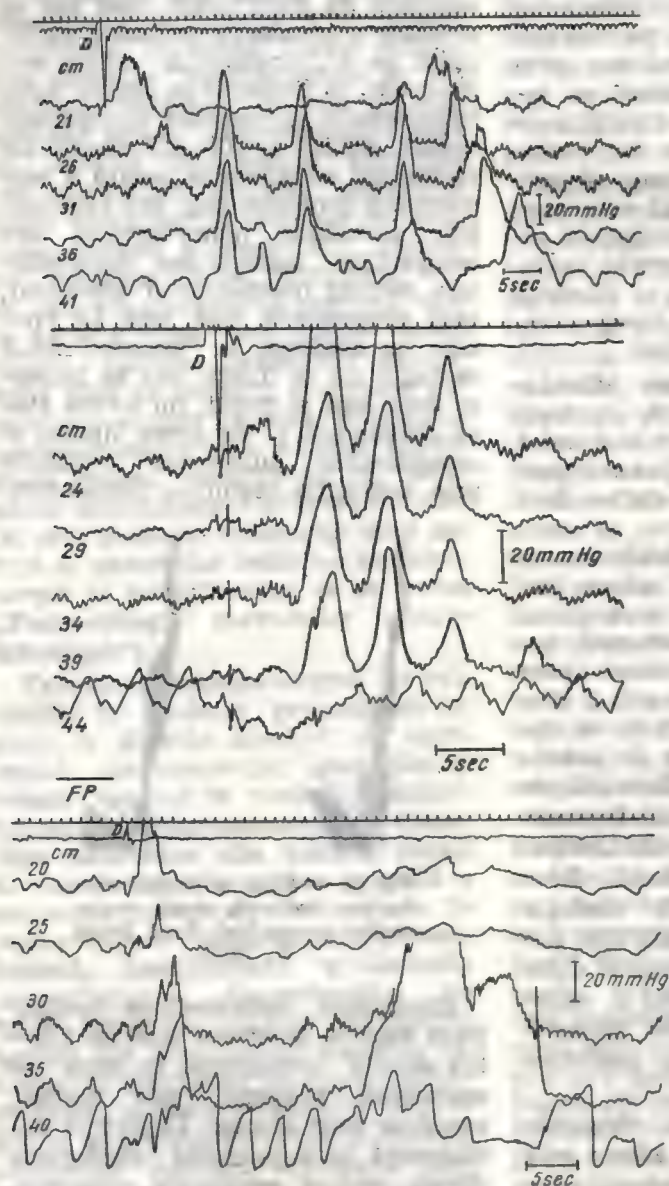


Fig. 37 — Aspecte variate ale motilității esofagiene în spasmul difuz, a) Unde nonperistaltice repetitive urmate de peristaltism normal, b) unde repetitive simultane, cu relaxări normale ale sfîcterului esofagian distal, c) unde peristaltice apărute simultan în esofagul distal, urmate de unde spontane gigante (reprodusă după Vantrappen G. și Hellemans J., 1978).



Hipersensibilitatea la droguri colinergice precum și la gastrină exogenă este prezentă și la cei cu spasm difuz, în timp ce la normali perfuzia cu gastrină nu are nici un efect asupra peristaltismului. Gastrina endogenă și alte substanțe endogene și neurotransmițători (acetilcolina), la care esofagul este hipersensibil, este posibil să contribuie la amplitudinea crescută a contracțiilor și la spasmul episodic asociat durerii retrosternale (43).

Examenele histologice evidențiază îngroșarea stratului muscular esofagian, în special a celui circular, dar și a muscularei mucoasei, modificare inconstantă, iar alteori prezentă dar neînsoțită de manifestări clinice. Plexul Auerbach conține celule ganglionare, dar este sediul unei infiltrații cu celule inflamatorii cronice. Microscopia electronică a evidențiat degenerescență walleriană a ramurilor esofagiene ale vagului și în mulți axoni modificări degenerative de tip wallerian generalizate, în contrast cu afectarea focală descrisă în acalazie.

Cazurile tipice de acalazie și de spasm difuz sînt ușor de diferențiat, acalazia fiind caracterizată prin aperistaltism și relaxare anormală a sfincterului distal, în timp ce în spasmul difuz persistă încă un oarecare grad de peristaltism și de relaxare normală sfincteriană, iar activitatea nonperistaltică, slabă în acalazie, este hiperactivă în spasmul difuz. Dar s-au observat și tipuri intermediare de tulburări ale motilității esofagiene. Astfel uneori manifestările radiologice și manometrice ale corpului esofagian de tip spasm difuz coexistă cu relaxări anormale ale sfincterului distal, sau invers contracțiile peristaltice pot fi complete absente și sfincterul distal se relaxează normal. Alteori, deși tabloul clinic și radiologic este de aca-

lazie, manometria evidențiază contracții peristaltice rare și relaxări sfincteriene. Asemenea tipuri intermediare nu pot fi clasificate nici ca acalazii și nici ca spasm difuz.

S-au observat și tranziții de la spasmul difuz la acalazie și invers. Astfel, după o evoluție de câteva luni sau ani a unui spasm difuz, peristaltismul incomplet sau intermitent dispare complet, ca și relaxările normale ale sfincterului distal, iar radiologic tabloul devine tipic pentru acalazie. Asemenea tranziții, care au loc în 3—5% din cazuri, sugerează că evoluția spasmului difuz spre acalazie rezultă prin progresiunea bolii nervoase. Alteori situația se inversează, la pacienții cu acalazie tipică, după dilatație pneumatică a sfincterului distal, reapar virfuri presionale secvențiale. La unii din pacienți modificarea motilității a fost doar aparentă, pentru că esofagul era foarte dilatat înainte de tratament, alteori însă revenirea peristaltismului a fost reală. De altfel și la unii pacienți cu spasm difuz tipic, după dilatație pneumatică sfincteriană s-a observat reapariția unui peristaltism perfect normal.

### Tulburările motilității esofagiene în boli sistemice

Tulburările motilității esofagiene în boli sistemice sînt descrise în cadrul collagenozelor, a unor miopatii și a unor afecțiuni nervoase centrale sau periferice.

**Scleroza sistemică progresivă și alte collagenoze.** Sclerodermia provoacă leziuni esofagiene la 50—80% din bolnavi, dar fără a se putea stabili vreo corelație între gravitatea afectării esofagului și a altor organe, uneori chiar observîndu-se ameliorarea leziunilor cutanate în condițiile progresării afectării esofagiene.



Cercetările manometrice efectuate la pacienți cu sclerodermie au precizat, că musculatura striată a 1/3 superioare a esofagului nu este afectată, în timp ce musculatura netedă din cele 2/3 distale prezintă contracții mai slabe, nonperistaltice, cu tendința de a dispărea complet, concomitent cu scăderea presiunii sfincterului esofagian distal la valori sub 5 mm Hg, incompetență sfincteriană și reflux gastro-esofagian (fig. 38). Din cauza refluxului și a alterării mecanismului de *clearance* apare esofagita de reflux și în aproximativ 40% din cazuri se ajunge la constituirea de stenoze esofagiene.

Tulburările diskinetice ale esofagului distal sînt consecința afectării plexului Auerbach și corespund în

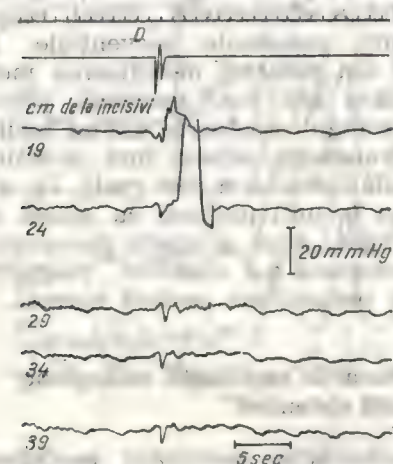


Fig. 38 — Scleroză sistemică cu afectarea esofagului. Contracții peristaltice normale în partea superioară, absența răspunsului la deglutiție în partea inferioară (reprodusă după Vantrappen G. și Hellemans J., 1978).

timp cu instalarea aproape constantă a fenomenului Raynaud, sugerînd fie un mecanism patogenetic comun, fie, mai probabil, efectele ischemiei asupra esofagului, deoarece injectarea intraarterial de rezepină normalizează activitatea esofagiană.

Leziunile histologice esofagiene constau din atrofii musculare parcellare cu fibroză, dar uneori mușchiul este de aspect normal, cu toate că provine din porțiuni de esofag cu activitatea peristaltică și funcția sfincteriană anormale, dovadă că atrofia musculară apare doar în stadii tardive ale bolii. Sfincterul esofagian distal de cele mai multe ori își păstrează responsivitatea la drogurile colinergice care acționează direct pe mușchi, în schimb, este alterat constant răspunsul la inhibitorii colinesterazei și la gastrină. În cazurile cu evoluție îndelungată se pierde și răspunsul la droguri colinergice din cauza atrofiei musculare.

*Lupusul eritematos sistemic* afectează dinamica esofagiană la 10—25 % din bolnavi, manifestările fiind mai puțin severe decît în sclerodermie.

*Dermatomiozitele și polmiozitele* în peste 60% din cazuri se însoțesc de disfagie, a cărei gravitate și evoluție depind de severitatea afectării musculaturii esofagiene. Tulburările sînt prezente inițial la nivelul musculaturii striate a faringelui și esofagului, dar ulterior se extind și asupra musculaturii netede. Sfincterul esofagian proximal apare radiologic aton, ceea ce are ca urmare adesea aspirația traheală și refluxul nazal, contracțiile esofagului distal sînt slabe și nonperistaltice, presiunea sfincterului esofagian distal este scăzută, permițînd refluxul gastro-esofagian, care produce esofagită de reflux.

*Boala cu țesut conjunctiv amestecat*, recent izolată, răspunzătoare pentru mai puțin de 5% din disfuncțiile esofagiene însoțind colagenozele, este caracterizată prin prezența unor anticorpi specifici la un antigen nuclear extractil, iar clinic prin fenomenul Raynaud, modificări



cutanate similare celor din sclerodermie și în 75% din cazuri prin anomalii funcționale esofagiene.

**Boli musculare.** *Miotonia distrofică Steinert* este o boală familială caracterizată clinic prin alterări ale relaxării musculaturii striate după încetarea contracției voluntare sau provocată prin stimulare, slăbiciune și atrofie musculară. Boala afectează în special musculatura mîinii și a picioarelor, mușchii feței și ai ochiului, precum și mușchii faringo-esofagieni, cei striati constant și cei netezi (esofagieni) la jumătate din pacienții examinați. Prezența reticulului sarcoplasmic dilatat și diminuarea captării  $\text{Ca}^{2+}$  radioactiv de către fracțiunea microsomială a mușchiului sugerează că mecanismul patogenetic al bolii ar consta în imposibilitatea recaptării  $\text{Ca}^{2+}$ , avînd ca urmare lipsa scăderii concentrației ionului la nivelul miofibrilelor sub nivelul necesar pentru relaxare. Mai recent miotonia a fost explicată printr-o permeabilitate scăzută a membranei fibrei musculare pentru  $\text{Cl}^-$  (43).

*Miopatia oculară*, boală cu transmitere ereditară în jumătate din cazuri, restul fiind forme sporadice, debutează obișnuit la adultul tînăr prin oftalmoplegie bilaterală progresivă, datorită atrofiei musculaturii ridicătorului pleoapei și a musculaturii oculare extrinseci. Forma pură oculară, prezentă la aproximativ jumătate din pacienți, se complică după mai mulți ani de la apariția semnelor inițiale al bolii (ptoza) cu disfagie, iar la pacienții cu distrofie oculo-faringiană dificultățile de deglutiție sînt mai intense și pot preceda sau urma ptoza. La început este afectat doar faringele și esofagul proximal, dar mai tîrziu boala

prinde întreg esofagul, care prezintă contracții slabe și peristaltism dezorganizat.

*Miastenia gravă*, afecțiune caracterizată prin slăbirea forței contracțiilor musculare repetate, afectează nu numai musculatura striată ci și pe cea netedă. Faringele și esofagul sînt afectate frecvent și ca urmare unde de contracție sînt slabe, presiunea bazală a sfincterelor esofagiene este diminuată, iar contracțiile declanșate de deglutiții repetate slăbesc rapid. Administrarea de droguri cu acțiune anticolinesterazică (edrofonium) corectează parțial disfuncția deglutiției prin alterări ale musculaturii striate, dar nu și disfuncția mușchiului neted esofagian.

**Leziuni nervoase centrale sau periferice.** Tulburările funcționale și leziunile morfologice nervoase pot provoca grave perturbări ale procesului deglutiției. În cazul unor leziuni centrale pentru a apare disfagie trebuie ca leziunea nervoasă să fie bilaterală, excepție făcînd doar leziunile trunchiului cerebral, la nivelul căruia se găsesc în imediată vecinătate fibre descendente provenind din ambele emisfere cerebrale și leziunile situate în regiunea frontală postero-inferioară (partea inferioară a girusului precentral sau partea posterioară a girusului frontal inferior), care determină disfagie chiar dacă sînt unilaterale (tumori cerebrale frontale neînsoțite de disartrie, apraxie sau paralizii evidente). Accidentele cerebrovasculare unilaterale (sindromul Wallenberg), cu deficite hemisensoriale sau hemiplegice, se însoțesc uneori de o ușoară disfagie trecătoare, ca urmare a dirijării asimetrice a bolului alimentar prin faringe, iar ablațiile chirurgicale corticale unilaterale produc o disfagie puternică, dar de asemenea trecătoare (26). Paralizia pseudobulbară poate produce tulburări de de-



glutiție, aperistaltism esofagian, contracții slabe, hipotonie sfincteriană. Boala Parkinson afectează și nucleul dorsal al vagului, ceea ce va avea ca urmare dificultăți în inițierea deglutiției și disfagie prin tulburări ale dinamicii esofagiene, evidențiate atât radiologic cât și manometric. Sindromul „omului țeapăn” („*Stiff-man syndrome*”), caracterizat prin hipertonie musculară accentuată, în special a membrelor și a cefei, trismus etc., se însoțește uneori și de tulburări de deglutiție prin afectarea musculaturii striate a esofagului proximal, fără alterarea motricității esofagului distal cu musculatură netedă.

Disautonomia familială (sindromul Riley-Day), o boală congenitală descrisă la copii, printre multe alte tulburări vegetative, prezintă și tulburări de supt și deglutiție încă de la naștere, iar examenul radiologic releva tulburări similare celor din akalazie, deși plexurile intramurale sînt normale. Tulburări motorii esofagiene au mai fost descrise și în scleroza laterală amiotrofică și scleroza multiplă. (1).

Pseudoobstrucția intestinală idiopatică, boală ce afectează întreg tractul digestiv inclusiv esofagul, se prezintă sub cel puțin 2 forme diferite: neurală și miogenică. Forma neurală, datorată degenerării congenitale

sau dobîndite a plexului mienteric și modificărilor degenerative din creier, dar fără alterări ale musculaturii netede, este caracterizată prin ataxie, absența reflexelor tendinoase profunde, disartrie, anhidroză, pseudoocluzie intestinală și tulburări motorii esofagiene asemănătoare celor din akalazie (aperistaltism, alterarea relaxării sfincterului distal), dar cu presiune sfincteriană normală. La deglutiție și la distensie esofagul rămîne aperistaltic, în schimb, este hiperreactiv la Mecholyl. Forma miogenică este caracterizată prin degenerarea mușchiului neted fără leziuni ale plexului mienteric, iar ca tulburări esofagiene menționăm absența peristaltismului, dar și a răspunsului la Mecholyl.

Diabetul zaharat produce obișnuit disfuncții esofagiene, de cele mai multe ori asimptomatice. Contracțiile faringiene sînt slabe, cele esofagiene sînt slabe și adesea simultane, iar tensiunea de închidere a sfincterului esofagian distal este diminuată, modificări atribuite neuropatiei viscerale diabetice.

Alcoolismul cronic cu neuropatie periferică secundară se însoțește frecvent de contracții nonperistaltice ale esofagului distal, dar cu menținerea normală a funcționalității sfincterului.

## Refluxul gastro-esofagian

Refluxul gastro-esofagian, caracterizat prin fluxul retrograd al conținutului gastric în esofag, este considerat ca o manifestare fiziologică, la sugari și chiar la adulți se întîlnesc cazuri în care refluxul nu se însoțește de manifestări clinice și de leziuni esofagiene. Prezent după înlăturarea chirurgicală a sfincterului esofagian distal, refluxul gastro-esofagian este obișnuit consecința alterării mecanismelor eso-gastrice anti-reflux, la care se asociază frecvent și incompetența mecanismelor pilorice anti-reflux. Rezultatele refluxului gastro-esofagian sînt, deci, consecința efectelor nocive ale unui amestec în proporții variate de HCl, pepsină, săruri biliare și enzime pancreatice și constau în esofagită peptică, ulcer



esofagian și chiar stenoza esofagiană, leziuni care contribuie la agravarea refluxului. (11a).

Sindromul este greu de definit; deoarece, în afara faptului că uneori refluxul evident radiologic nu se însoțește de manifestări clinice și esofagită de reflux, frecvent bolnavii acuză temporar pirozis și regurgitarea unui lichid acru sau amar în gură, mai ales în clinostatism, dar uneori și în ortostatism, manifestări neînsoțite de semne endoscopice de esofagită și cu mucoasa esofagiană de aspect normal. Aceste constatări dovedesc că refluxul gastro-esofagian nu este suficient pentru a produce esofagită de reflux, aceasta fiind o afecțiune multietiolologică, la producerea căreia, în afara refluxului, intervin și alți factori mai puțin studiați. (11a).

**Rezistența mucoasei esofagiene,** constituită dintr-un epiteliu pavimentos stratificat, la acțiunea peptică a sucului gastric este redusă, mai rezistentă dovedindu-se straturile profunde ale mucoasei, ceea ce explică raritatea ulcerelor și a perforațiilor esofagiene. Secrețiile esofagiene sunt reduse, deci, capacitatea lor de tamponare a acidității gastrice este mică, în schimb, mucoasa este impermeabilă pentru  $H^+$ , la fel ca și cea gastrică (a se vedea „Bariera mucoasei gastrice“).

**Factorii agresivi** sunt prezenți în lichidele gastrice refluante în esofag. Acidul clorhidric, dacă se găsește în concentrații care scad pH-ul esofagian sub 2, poate produce leziuni ale mucoasei, frecvența esofagitei crescând la cei cu hipersecreție acidă gastrică. Cu toate acestea, la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, la care există secreție foarte acidă, extrem de rar s-a observat esofagită (11). Adăugarea pepsinei în lichidul refluat mărește agresivitatea acestuia, deoarece la pH 2 pepsina are activita-

tea proteolitică maximă. Sărurile biliare potențază de asemenea efectele nocive ale acidului clorhidric și pepsinei, deoarece măresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru  $H^+$  și alterează diferența de potențial electric trans-mucosal. Probabil că un rol nociv au și enzimele pancreatice, dar acest rol nu a fost încă studiat.

**Factorii de apărare** sunt multipli și obișnuit foarte eficienți. Constituenții salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate, tamponează HCl și, respectiv, inactivează pepsina, având probabil un rol important protector. Un mecanism extrem de util de apărare este scurtarea timpului de contact al mucoasei esofagiene prin mecanismele de *clearance* fiziologic, în special prin declanșarea undelor peristaltice secundare, care evacuează rapid în stomac lichidele refluante. De altfel mulți pacienți cu esofagită de reflux prezintă anomalii ale motilității esofagului distal, din cauza unei scleroze sistemice progresive, a unei neuropatii diabetice etc., situații în care contracțiile esofagiene sunt slabe, repetitive, nonprogresive și, deci, ineficiente. Dar chiar inflamația mucoasei esofagiene produsă de reflux contribuie la agravarea refluxului, accentuând incompetența sfincterului gastro-esofagian, prin faptul că determină alterări ale motricității esofagului inferior, care diminuează eficiența mecanismelor de *clearance*. Refluxul gastro-esofagian depinde în mare măsură de amplitudinea secreției gastrice, de evacuarea gastrică și de refluxul duodeno-gastric, explicând frecvența crescută a refluxului după vagotomia chirurgicală sau farmacologică, precum și în cazurile de reflux al conținutului duodenal în stomac.

Mecanismele morfofuncționale gastro-esofagiene antireflux dețin un rol fundamental în realizarea competen-



tei sfincterului esofagian distal, în condițiile existenței unui gradient de presiune pozitiv de-a lungul joncțiunii gastro-esofagiene. În trecut, în cadrul acestor mecanisme s-a atribuit o importanță mai mare factorilor de rezistență mecanică, printre care menționăm: unghiul cardio-esofagian (Hiss), ligamentul freno-esofagian, ligamentele marii tuberozități a stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. (Fig. 39). Cercetările mai recente, fără a nega rolul factorilor mecanici menționați, subliniază că rolul principal în prevenirea refluxului gastro-esofagian aparține sfincterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2—5 cm situată la joncțiunea eso-gastrică. Aceas-

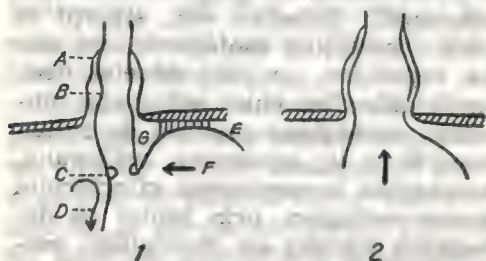


Fig. 39 — Condiții anatomice ale refluxului gastro-esofagian. I. Elemente antireflux: A — membrana freno-esofagiană, B — sfincter esofagian, C — mușchiul constrictor al cardiei, D — artera coronară a stomacului, E — ligamentul gastro-frenic, F — presiunea abdominală, G — unghiul Hiss. II. Dispariția segmentului abdominal al esofagului, deschiderea unghiului Hiss (reprodusă după Fouet P., 1974).

tă zonă, neindividualizată anatomic, este caracterizată în condiții de repaus printr-o contracție tonică, asigurând la omul normal o presiune cu

12—30 cm Hg superioară presiunii intraabdominale, care se opune refluxului. Cercetările *in vitro* au arătat că musculatura sfincterului esofagian distal necesită o întindere pasivă mai redusă pentru a atinge lungimea la care dezvoltă tensiunea activă maximă ca răspuns la un stimul, se contractă la o doză prag mai mică și ajunge la o tensiune activă maximă mai ridicată atunci când este stimulată cu gastrină, acetilcolină sau norepinefrină, prezintă un răspuns neurogen inhibitor specific la stimularea electrică etc., caracteristici care o diferențiază atât de musculatura corpului esofagian cât și de cea gastrică.

Tonusul bazal al sfincterului esofagian distal este controlat de factori hormonal și nervoși (a se vedea „Reglarea deglutiției“). Dar s-a susținut și intervenția unor factori mecanici, presiunea sfincterului esofagian distal putând fi corelată cu diametrul lumenului esofagian, în condițiile unui hiatus diafragmatic de dimensiuni normale mușchiul circular al sfincterului având lungimea optimă pentru a genera tensiune, iar atunci când hiatusul este lărgit mușchiul sfincterului putând fi alungit peste lungimea optimă și presiunea bazală putând fi diminuată.

Deși cei mai mulți autori admit existența unui sfincter funcțional al esofagului distal, cu rol major în prevenirea refluxului gastro-esofagian, reglarea tonusului bazal al sfincterului și modificările sfincterice la stimuli fiziologici nu sînt încă suficient elucidate.



Refluxul gastro-esofagian, prezent într-o serie de condiții fiziologice și etiologice cunoscute, alteori nu poate fi atribuit nici unei cauze decelabile.

### Refluxul gastro-esofagian idiopatic

Refluxul gastro-esofagian idiopatic, a cărui frecvență este în scădere pe măsura perfecționării metodelor de diagnostic, este atribuit obișnuit unei tulburări primare a competenței sfincterului esofagian distal.

Asocierea pirosisului și a altor manifestări ale refluxului cu hernia hiatală prin alunecare, a făcut ca mulți autori să atribuie refluxul herniei, care modifică unii din factorii rezistenței mecanice: unghiurile cardio-esofagiene din ascuțite devin obtuze, reducând rezistența la reflux a joncțiunii gastro-esofagiene, contracția ligamentului freno-esofagian lărgeste lumenul joncțiunii gastro-esofagiene, apozitia faldurilor interdigitante ale mucoasei gastrice generează în mod normal forțe adezive, în timp ce în hernia hiatală aceste falduri nu se mai ating etc. Cercetări mai recente au precizat însă că relațiile dintre refluxul gastro-esofagian și hernia hiatală nu sînt simple, dovadă fiind și faptul că, în timp ce pînă la 50% din populația generală prezintă hernie hiatală, numai 5% acuză simptomatologia refluxului. Pe baza unui material bogat clinic și experimental, se admite că hernia hiatală nu provoacă reflux gastro-esofagian, pentru că nu modifică presiunea sfincterului esofagian distal,

competența gastro-esofagiană depinde de tonusul intrinsec sfincterian și nu de sediul supra- sau subdiafragmatic al sfincterului și, mai ales, pentru că nu s-a putut stabili o corelație între prezența herniei și simptomatologia atribuită ei, frecvent pirosisul și alte manifestări ale refluxului fiind prezente în lipsa herniei hiatale sau a altor tulburări clinice.

Incompetența sfincterului esofagian distal, independentă de mecanisme extrinseci, rămîne cea mai probabilă cauză a refluxului gastro-esofagian, dar nu și singura, la aproximativ 20% din pacienți refluxul fiind prezent cu presiune sfincteriană normală. Deși este posibil ca refluxul să nu fi fost prezent în momentul cînd s-a făcut înregistrarea presiunii sfincteriene, sau ca presiunea să prezinte fluctuații spontane și să fie redusă o parte din timp, sau în sfîrșit ca refluxul să varieze cu poziția, conținutul și presiunea intragastrică, cu toate acestea la 80—100% din pacienți presiunile sfincteriene au fost sub 10 mm Hg.

În refluxul gastro-esofagian s-au evidențiat 3 tulburări funcționale ale sfincterului esofagian distal și anume:

— Incompetență sfincteriană în condiții bazale, datorată unor tulburări ale proprietăților funcționale ale mușchiului circular al sfincterului, iar ca răspuns la întindere scăderea presiunii sfincterului esofagian distal, printr-un mecanism încă necunoscut. Operațiile antireflux efectuate la acești pacienți normalizează proprietățile lungime-tensiune

ale sfincterului în absența unei ameliorări a funcției sfincteriene. Competența sfincteriană poate fi diminuată și din cauza diminuării factorilor circulanți excitatori sau a creșterii factorilor inhibitori ai sfincterelor. La mulți pacienți cu reflux s-a demonstrat scăderea gastrinemiei bazale, dar mai frecventă este constatarea creșterii prostaglandinelor eliberate de către mucoasa esofagiană inflamată. Deși la pisici administrarea de indometacină corectează incompetența sfincteriană consecutivă esofagitei, la om acest mecanism nu pare a deține vreun rol, deoarece vindecarea esofagitei nu normalizează presiunea sfincteriană.

— Diminuarea responsivității sfincterului esofagian distal la creșterea presiunii intraabdominale, la normali creșterea presiunii intraabdominale mărește de 2 ori presiunea sfincteriană printr-un mecanism nervos, în timp ce la cei cu incompetență sfincteriană creșterea este doar aproximativ jumătate din cea a presiunii abdominale, de aceea apare reflux în timpul activității fizice sau când se produce distensie gastrică.

— Diminuarea modificărilor presiunii sfincteriene în timpul alimentației, pacienții cu incompetență sfincteriană eliberând cantități mai mici de gastrină postprandial și ca urmare creșterile presiunii sfincteriene fiind mai mici. La aceiași pacienți stimularea directă a sfincterului esofagian distal cu pentagastrină sau agenți colinergici a produs o scădere absolută a răspunsurilor sfincteriene.

## Refluxul gastro-esofagian secundar

Refluxul gastro-esofagian secundar este observat în diverse condiții patologice, dar și în unele stări fiziologice.

*Sclerodermia* se complică frecvent cu leziunii esofagiene, obișnuit asociate și cu fenomene Raynaud. În cursul evoluției bolii, pirosisul sau disfagia sînt prezente la 1/2—1/3 din pacienți, radiologia evidențiază refluxul bariului printr-o joncțiune gastro-esofagiană lărgită, iar esofagul în cele 2/3 distale prezintă tulburări de motilitate sau chiar aperistaltism, manometria intraluminală înregistrează în aceeași zonă contracții slabe, adesea nonprogresive, iar presiunea sfincteriană este diminuată sau absentă. Din cauza refluxului abundent și a alterării mecanismului de *clearance* esofagian, esofagita este severă și frecvent se complică cu stenoză esofagiană.

Lezarea musculaturii netede viscerale în sclerodermie a fost atribuită unui defect neurogen, pe baza faptului că leziunile morfologice, caracterizate prin atrofie musculară și depuneri moderate de collagen, sînt precedate de tulburări funcționale, injecția intraarterială de rezepină inversează unele din tulburările esofagiene menționate și, în sfîrșit, pentru că în fazele precoce ale bolii răspunsul sfincterului esofagian distal la stimularea directă cu metacolină este nemodificat, în timp ce răspunsul la gastrină și la un inhibitor al



acetilcolinesterazei (edrofonium) este diminuat.

*Intervențiile chirurgicale* efectuate pe cardia (cardioplastia, operația Heller), gastrectomiile polare superioare, care suprimă cardia și vagotomia tronculară sînt cauzele unor refluxuri gastro-esofagiene grave. Aspirația gastrică postoperatorie prelungită provoacă relaxarea cardiei și un reflux care poate avea consecința supărătoare. Vagotomia medicamentoasă prin droguri blocante colinergice (atropina) scade presiunea sfincteriană, deprimă responsivitatea sfincterului la agenții neuroendocrini și produce reflux gastro-esofagian.

*Neuropatia diabetică și alcoolică* determină afectări ale sistemului vegetativ și tulburări motorii esofagiene; uneori chiar incompetența sfincterului esofagian distal.

*Calazia sugarului* este considerată ca o stare de dezvoltare normală. Se cunoaște de mult faptul că sugarii prezintă frecvent regurgitații și reflux gastro-esofagian, ca urmare a presiunii scăzute a sfincterului esofagian distal. Cercetări efectuate pe opossum, al cărui esofag este similar ca structură și funcție celui uman, au arătat că presiunea sfincteriană este redusă la naștere, atât din cauza masei musculare scăzute, cît și a responsivității scăzute la stimulii neurohormonali. Pe măsură ce animalul crește, se mărește și presiunea sfincteriană precum și responsivitatea la stimulii fiziologici, aceleași constatări fiind făcute și la sugari, deși nu s-a precizat încă frecvența rezoluției spontane a refluxului. De

aceea, se recomandă ca intervențiile chirurgicale antireflux să fie amânate, dacă este posibil, pînă la maturarea sfincteriană. Refluxul gastro-esofagian a fost implicat în unele cazuri de moarte subită a sugarului.

*Sarcina*, mai ales în ultimul trimestru, se însoțește în 30—50% din cazuri de pirozis prin reflux gastro-esofagian, datorită reducerii presiunii sfincterului esofagian distal. După naștere presiunea sfincteriană se normalizează și manifestările clinice dispar, cu toate că uneori s-au descris stenoze esofagiene. Atribuit inițial creșterii presiunii intraabdominale, de altfel inexact deoarece creșterea presiunii intraabdominale mărește suplimentar presiunea sfincteriană, refluxul gastro-esofagian este consecința modificărilor hormonale caracteristice sarcinii. S-a demonstrat că reducerea presiunii sfincteriene se corelează cu modificările secreției de estrogeni și progesteron, iar la femeile care iau contraceptive orale s-a evidențiat scăderea tonusului sfincterian, modificare ce poate fi provocată și la femei negravidе, precum și la animale după administrare de estrogeni și progesteron. *In vitro* estrogenii, progesteronul și, mai ales asocierea lor, alterează responsivitatea la gastrină și agenți colinergici a fragmentelor de mușchi neted din sfincterul esofagian. Aceste rezultate dovedesc că modificările tonusului sfincterului esofagian distal reflectă probabil un răspuns generalizat al musculaturii netede la hormonii feminini.

Manifestările clinice ale refluxului gastro-esofagian, cînd există, constau la început în pirosis, o durere arzătoare retrosternală, cu iradiere spre cap și accentuare în poziție culcată. De obicei pirosisul dispare prin ingestia de alcaline și de aceea bolnavul nu consultă medicul decît atunci cînd suferința se agravează. Alte manifestări sînt regurgitațiile de lichid acru sau amar în gură, frecvent însoțite de tuse și uneori de aspirație de lichide. Disfuncția motorie a esofagului distal se manifestă prin disfagie, atît pentru solide cît și pentru lichide. Refluxul gastro-esofagian puternic provoacă esofagită de reflux, care agravează situația prin declanșarea unor tulburări ale dinamicii esofagiene și provoacă disfagie permanentă pentru solide, ceea ce face ca bolnavul să se alimenteze puțin și deci să piardă în greutate. Intensitatea manifestărilor clinice în esofagita de reflux nu este proporțională cu volumul refluxului sau cu gravitatea leziunilor histologice, ci mai degrabă cu timpul de contact între mucoasa inflamată și conținutul gastric refluat.

Leziunile histologice inițiale ale mucoasei esofagiene constau în subțierea epiteliului pavimentos și creșterea înălțimii celulelor bazale. Apoi,

apare o infiltrare inflamatorie, ulceratii și stenoza. O complicație a refluxului cronic este un răspuns metaplastic la inflamație, caracterizat printr-un epiteliu de tranziție de tip cilindric în esofagul distal și mijlociu (epiteliul Barrett), considerat ca o leziune precanceroasă, deoarece uneori se transformă în adenocarcinom.

Tratamentul inițial constă în dietă antiacidă și suspendarea medicamentelor care reduc presiunea sfincteriană. Se vor restrînge în dietă lipidele, ciocolata și alcoolul care scad presiunea sfincterului, cafeaua, sucurile de citrice și condimentele care produc durere. Se vor administra antiacide, care ameliorează simptomatologia în 60—70% din cazuri. De asemenea, se prescriu medicamente care măresc presiunea sfincteriană (betanecol, metaclopramidă) și antagoniști ai receptorilor  $H_2$  (cimetidină). Aproximativ 3—10% din bolnavi necesită intervenția chirurgicală, fundoplicaturarea produce ameliorări în aproape 90% din cazuri, mărește presiunea bazală sfincteriană și proprietățile lungime-tensiune ale sfincterului și ameliorează răspunsul sfincterian la presiunea abdominală, face să retrocedeze leziunile mucoasei esofagiene.

### Bibliografie selectivă

1. APPENZELLER O. — The Autonomic Nervous System, ed. a II-a, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oxford, 1976.
2. BAUMGARTEN H. G., LANGE W. — *Z. Zellforsch.*, 1969, 95, 529.

3. BORTOFF A. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1972, 34, 261.
4. BOSMA J. F. — Human Infant Oral Function. In: Symposium on Oral Sensation and Perception (sub red. Bosma J. F.) Charles C. Thomas, Springfield, 1967, 98—110.
5. BURNSTOCK G., CAMPBELL G., SATCHEL S., SMYTHE A. — *Brit. J. Pharmac.*, 1970 40, 668.



6. CHRISTENSEN J. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 909.
7. CHRISTENSEN J. — The Innervation and Motility of the Esophagus. In: „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 13—32.
8. COHEN S. — *New Engl. J. Med.*, 1979, 301, 184.
9. DAVENPORT H. W. — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975, 5—13.
10. DIMARINO A. J., COHEN S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 2264.
11. DODDS W. H., HOGAN W. J. și colab. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1975, 20, 201.
- 11a. FISHER R. S., MAYER E. — Gastroesophageal Reflux. In: vol. „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, 95—125.
12. FONTENELLE A., WODA A. — Activité tonique et posture de la mandibule. Mastication. Deglutition. In: „Ortopédie dento-faciale“ (sub red. Chateau M.), J. Prêlat, Paris, 1978.
13. FOUET P. — Abrégé de gastro-entérologie, Masson et Cie, Paris, 1974.
14. GOYAL R. K., RATTAN S. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 62.
15. HELLEMANS J., VANTRAPPEN G., VANDERBROUCHE J. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 959.
16. HENDERSON J. M., LIDGARD G. și colab. — *Gut.*, 1978, 19, 99.
17. HENDRIX TH. R. — The Motility of the Alimentary Canal. In: Medical Physiology sub red. Mountcastle V. B., C. V. Mosby Comp. Saint-Louis, 1974, vol. II., p. 1210—1221.
18. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Movements of Alimentary Canal. In: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice“ (sub red. Brobeck J. R.), Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1974, 2—95, 128.
19. HIGHTOWER N. C., SALEM M. E. — *J. Lab. clin. Med.*, 1958, 32, 620.
20. HOGAN W. J., DODS W. Y. și colab. — *Gastroenterology*, 1975, 69, 160.
21. HUMPHREY T. — Reflex Activity in the Oral and Facial Area of the Human Foetus. In: „Secound Symposium on Oral Sensation and Perception“ (sub red. Bosma J. F.), Charles C. Thomas, Springfield 1970, p. 195—233.
22. INGELFINGER F. J. — *Physiol. Rev.*, 1961, 38, 533.
23. INGELFINGER F. J., KRAMER P., SANCHEZ G. C. — *Amer. J. med. Sci.*, 1974, 228, 417.
24. LIPSHUTZ W. H., TUCH A., COHEN S. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 454.
25. LIPSCHUTZ W., COHEN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1975, 222, 775.
26. MEADOW J. C. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1973, 36, 843—853.
27. McFARLAND R. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8/2, 331—349.
28. MEI N. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1965, 260, 302.
29. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Edition, Paris, 1976, p. 206—221.
30. MIYAKAWA K., KERSEY J., VELA A. R. — *Fed. Proc.*, 1957, 16, 89.
31. MOYERS R. E. — Handbook of Orthodontics, Year Book Publ. Chicago, 1963.
32. NEBEL O. T., CASTELL D. O. — *Gut*, 1973, 14, 270.
33. PROFITT W. R. — *Arch. oral Biol.*, 1972, 17, 555.
34. RATTAN S., HERSCH T., GOYAL R. K. — *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1972, 141, 573.
35. ROLLING G. T., FARRELL R. L., CASTELL D. O. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 967.
36. ROMAN C. — *J. Physiol. (Paris)*, 1966, 58, 79.
37. RUSHMER R. F., HENDRON J. A. — *J. appl. Physiol.*, 1951, 3, 622.
38. RYAN J. P., SNAPE W. J., COHEN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 232, E, 159—164.
39. SANCHEZ G. C., KRAMER P., INGELFINGER F. J. — *Gastroenterology*, 1953, 25, 321.
40. SCHULTZE K., CONKLIN J. L., CHRISTENSEN J. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 1, E 270—E 273.
41. SNAPE W. J., COHEN S. — Control of Esophageal and Lower Esophageal Sphincter Function: Neurohumoral and Myogenic Factor. In: „The Esophagus“

- (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 76-94.
42. TUCH A., COHEN S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 14. 7 (1974)
  43. VANTRAPPEN G., HELLEMANS J. — Esophageal Motility Disorders. In: „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 49-75.
  44. WEISBRODT N. W. — Esophageal Motility. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 12-20.
  45. WOODWARD E. R. — Surgical Considerations in Reflux Peptic Esophagitis. In: „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 126-139.



## etapa gastrică a digestiei

În tractul digestiv, alimentele sunt prelucrate în trei etape principale: digestia bucală, digestia gastrică și digestia intestinală. Digestia gastrică este cea mai importantă etapă, deoarece în stomac se realizează o complexă prelucrare chimică și mecanică a alimentelor. Stomacul este un organ muscular care se contractă ritmic, amestecând alimentele cu sucul gastric, o secreție care conține enzime digestive și acid clorhidric. Acest proces transformă alimentele solide în un lichid numit chimo, care este apoi trimis în duodenul primar al intestinului mic. Durata medie a digestiei gastrice este de aproximativ 2-4 ore, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor consumate. În timpul acestei etape, organismul absorbe o parte din nutrienții simpli, cum ar fi vitaminele și mineralele, care trec direct în circulația sanguină. Restul alimentelor este digerat în continuare în intestinul mic, unde are loc absorbția majorității nutrienților. Astfel, etapa gastrică este fundamentală pentru asigurarea energiei și a nutrienților necesari organismului pentru funcționarea normală.

Stomacul este un organ muscular care se contractă ritmic, amestecând alimentele cu sucul gastric, o secreție care conține enzime digestive și acid clorhidric. Acest proces transformă alimentele solide în un lichid numit chimo, care este apoi trimis în duodenul primar al intestinului mic.

Stomacul este un organ muscular care se contractă ritmic, amestecând alimentele cu sucul gastric, o secreție care conține enzime digestive și acid clorhidric. Acest proces transformă alimentele solide în un lichid numit chimo, care este apoi trimis în duodenul primar al intestinului mic. Durata medie a digestiei gastrice este de aproximativ 2-4 ore, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor consumate. În timpul acestei etape, organismul absorbe o parte din nutrienții simpli, cum ar fi vitaminele și mineralele, care trec direct în circulația sanguină. Restul alimentelor este digerat în continuare în intestinul mic, unde are loc absorbția majorității nutrienților. Astfel, etapa gastrică este fundamentală pentru asigurarea energiei și a nutrienților necesari organismului pentru funcționarea normală.

Stomacul este un organ muscular care se contractă ritmic, amestecând alimentele cu sucul gastric, o secreție care conține enzime digestive și acid clorhidric. Acest proces transformă alimentele solide în un lichid numit chimo, care este apoi trimis în duodenul primar al intestinului mic. Durata medie a digestiei gastrice este de aproximativ 2-4 ore, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor consumate. În timpul acestei etape, organismul absorbe o parte din nutrienții simpli, cum ar fi vitaminele și mineralele, care trec direct în circulația sanguină. Restul alimentelor este digerat în continuare în intestinul mic, unde are loc absorbția majorității nutrienților. Astfel, etapa gastrică este fundamentală pentru asigurarea energiei și a nutrienților necesari organismului pentru funcționarea normală.

1. The first part of the paper discusses the importance of the digestive system in the human body. It highlights the role of the stomach and intestines in breaking down food into nutrients that can be absorbed by the body.

2. The second part of the paper focuses on the various factors that can affect the digestive system. These include diet, stress, and certain medications. The author explains how these factors can lead to common digestive problems such as indigestion, constipation, and diarrhea.

3. The third part of the paper provides practical advice on how to maintain a healthy digestive system. This includes eating a balanced diet, staying hydrated, and managing stress. The author also discusses the importance of regular medical check-ups to detect any potential issues early on.

# Եզրեր ԲՈՒՄՆԵՐ ԻՆՏԵՐՆԵՐ

The following text is a continuation of the article, discussing the various symptoms and treatments for digestive disorders. It covers topics such as the effects of acid reflux, the role of probiotics, and the importance of a healthy gut microbiome.

4. The fourth part of the paper discusses the role of the gut microbiome in overall health. It explains how a diverse and balanced microbiome can support a healthy digestive system and even influence other aspects of health, such as mood and immune function.

5. The fifth part of the paper provides information on the latest research in the field of digestive health. This includes studies on the use of probiotics, the effects of diet on the microbiome, and the potential for new treatments for digestive disorders.

6. The sixth part of the paper discusses the importance of lifestyle factors in maintaining a healthy digestive system. This includes the role of exercise, sleep, and stress management in supporting overall health and well-being.

7. The seventh part of the paper provides a summary of the key points discussed in the article. It emphasizes the importance of a healthy digestive system and the steps that can be taken to maintain it.

8. The eighth part of the paper includes a list of references for the studies and sources cited in the article.

9. The ninth part of the paper includes a list of resources for further information on digestive health, including websites, books, and support groups.

10. The tenth part of the paper includes a list of contact information for healthcare providers and organizations that provide support and resources for people with digestive disorders.



## STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE STOMACULUI

După masticăția și insalivarea alimentelor, se formează pe fața dorsală a limbii bolul alimentar, care este împins în faringe și apoi este preluat și transportat de unde peristaltice până în stomac. În gură alimentele suferă importante modificări fizice, fiind triturate și transformate în particule mici, în schimb, modificările chimice suferite sînt minime, doar hidroliza amidonului fiind inițiată de către amilaza salivară.

Digestia propriu-zisă a alimentelor începe în stomac sub acțiunea enzimelor secretate de către celulele principale ale glandelor mucoasei acționînd în mediul puternic acid, rezultat prin secreția de HCl de către celulele parietale ale aceluiași glande. Dintre enzimele sucului gastric cele mai puternice și mai bine studiate sînt pepsinele, endopeptidaze care încep digestia proteinelor pe care le hidrolizează pînă la stadiul de polipeptide de diverse dimensiuni. Alte enzime proteolitice (gelatinaza, renina) au acțiune selectivă, slabă, iar altele (gastrina și catepsina) s-au dovedit a fi fracțiuni pepsinogenice și nu enzime distincte. Lipaza gastrică are de asemenea acțiune slabă, acționează doar asupra lipidelor emulsionate și este inactivată prin acidifierea mediului. În sfîrșit, în stomac își continuă activitatea amilaza salivară pînă ce sucul gastric, impregnînd complet bolurile alimentare, o inactivează. Funcția digestivă propriu-zisă a stomacului este, deci,

destul de slabă, dovadă fiind și faptul că gastrectomiile largi sau chiar totale produc alterări severe digestive doar în perioadele imediat post-operatorii, după care, prin intervenția mecanismelor compensatoare, scăderea sau chiar absența sucului gastric este destul de bine supleată.

Stomacul este un rezervor în care se acumulează alimentele ingerate, care vor suferi apoi importante modificări fizice, ca urmare a mișcărilor peristaltice puternice ale musculaturii pereților gastrici. Impregnate cu suc gastric, bolurile alimentare sînt dezagregate și apoi sînt supuse unui brasaj îndelungat, avînd ca rezultat constituirea unei mase semilichide foarte acidă — chimul gastric —, care se va evacua apoi fracționat în duoden, într-un ritm adecvat pentru asigurarea digestiei și absorbției normale. Stocarea și, mai ales, evacuarea fracționată a alimentelor ingerate, după ce au suferit importante modificări fizice și unele modificări chimice pregătitoare pentru etapele ulterioare ale digestiei, reprezintă roluri fundamentale ale stomacului.

Trebuie menționat și rolul stomacului în aportul unor materiale necesare hematopoiezei, HCl transformînd  $\text{Fe}^{3+}$  în  $\text{Fe}^{2+}$  mai ușor absorbabil, iar factorul intrinsec Castle, secretat de către celulele parietale, constituind împreună cu vitamina  $\text{B}_{12}$  un complex resorbabil în ileon. Lipsa sucului gastric sau a HCl are



influențe tardive asupra resorbției intestinale a acestor constituenți.

Reglarea activităților secretorii și motorii ale stomacului este extrem de complexă și încă incomplet elucidată. Datorită receptorilor specifici din peretele gastric, secreția stomacului este perfect adaptată cantitativ și calitativ la volumul și compoziția alimentelor ingerate, această adaptare fiind realizată atât prin mecanisme reflexe vago-vagale, cât și prin descărcarea de gastrină, hormon excitosecretor elaborat de celulele G aparținând sistemului APUD. Declanșată prin mecanisme reflex condiționate încă înainte ca alimentele să fi ajuns în stomac, secreția gastrică este amplificată ulterior datorită distensiei gastrice și a unor constituenți rezultați prin digestia proteinelor, care acționează atât prin mecanisme colinergice cât și prin descărcarea de gastrină. Acidifierea antrală și apoi reflexele antro-fundice și entero-gastrice, cărora li se adaugă hormonii inhibitori gastro-intestinali, descărcați consecutiv evacuării chimului gastric acid în duoden, inhibează progresiv secreția gastrică.

Secreția gastrică poate fi dereglată în diverse afecțiuni, care afectează direct sau indirect activitatea celulelor parietale, substratul secretor al sucului gastric acid. Uneori se instalează hipersecreție cu hiperaciditate, ca rezultat al creșterii masei celulelor parietale sau al responsivității lor crescute la stimulii secretagogi (acetilcolină, gastrină, histamină), sau datorită intensificării stimulilor ner-

voși și/sau hormonal (ulcerele gastrice și duodenale, sindromul Zollinger-Ellison etc.). Alte ori se produce hiposecreție cu hipoaciditate, sau chiar achilie gastrică, consecutiv distrugerii mucoasei secretante prin diverse mecanisme.

Funcția motorie a stomacului, declanșată de alimentație, constă inițial într-o relaxare adaptativă, realizată activ prin mecanisme neuroendocrine, urmată de o intensă activitate peristaltică, ce are ca rezultat constituirea chimului gastric. Celulele musculare din stratul muscular longitudinal, comportându-se ca un *pacemaker*, descarcă ritmic — unde lente sau ritmul electric bazal — pe fondul căruia apar potențiale de acțiune, urmate de unde peristaltice, care realizează amestecul conținutului gastric cu sucul gastric și apoi evacuarea fracționată a chimului gastric în duoden. Această activitate motorie de origine miogenă este controlată și adaptată permanent prin mecanisme neurovegetative și umorale.

Funcția motorie a stomacului poate fi tulburată fie în privința tonusului gastric, fiind cunoscute hipertoniile și hipo- sau chiar atoniile gastrice, fie în privința timpului necesar pentru evacuarea conținutului gastric, acesta putând fi scurtat sau alungit. În sfârșit, tot o tulburare a motricității gastrice este și vărsătura, care poate fi declanșată de cauze foarte diverse, având ca rezultat evacuarea conținutului gastric pe gură.

## Anatomia funcțională a stomacului

Stomacul este un segment digestiv mult dilatat interpus între esofagul abdominal și duoden, comunicarea cu aceste două organe fiind asigurată de cardia și, respectiv, de

pilor. La cadavru stomacul aton are formă de cimpoi, dar explorat radiologic pe viu are forma literei J sau a unui cîrlig de undiță, prezentînd 2 fețe (anterioară și posterioară), ca-



re se continuă reciproc la nivelul curburilor (mare și mică).

Anatomic se descriu 4 regiuni gastrice, cu structură și funcții diferite: regiunea cardială, constituită dintr-o mică zonă în jurul orificiului esogastric, regiunea fundică, situată deasupra unei linii orizontale care trece prin cardia, conține aer și nu se umple nici odată cu alimente, corpul gastric vertical, situat distal de o linie care continuă verticala micii curburi și regiunea antropilorică orizontală, al cărui diametru scade progresiv, în ultima parte fiind constituită din canalul piloric ce se deschide prin orificiul piloric în duoden. Porțiunea verticală a stomacului, formată din fundul și corpul gastric, secretă constituenții principali ai sucului gastric și de aceea mai este denumită *pars digestoria*, iar porțiunea orizontală, cu pereți musculari puternici, realizează procesul de a-

constituit din 4 tunici: mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă.

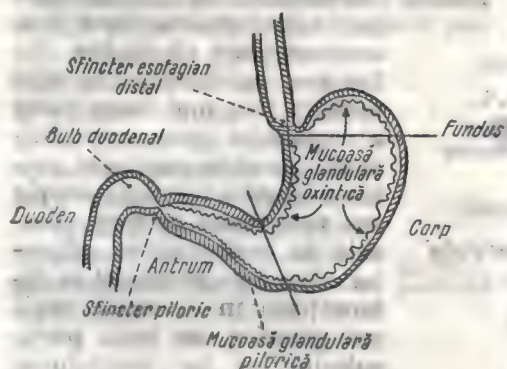
### *Tunica mucoasă a stomacului*

Tunica mucoasă are la om o suprafață de aproximativ 900 m<sup>2</sup> și o grosime, care crește progresiv de la 0,1 mm la nivelul cardiei, la 0,4 mm în regiunile fundică și a corpului gastric și la 2 mm în regiunea pilorică. Când stomacul este gol, datorită elasticității submucoasei și contracției musculare mucoasei, mucoasa gastrică formează niște pliuri adânci, sinuoase, cu orientare de la cardia spre pilor; de asemenea pe suprafața mucoasei există numeroase șanțuri circulare, care delimitează ariile gastrice, mici zone mamelonare, rotunde sau poliedrice. La nivelul curburii mici mucoasa este atașată mai ferm la peretele muscular și pliurile mucoasei sînt longitudinale (Magenstrasse) (4).

Examenul cu lupa evidențiază pe suprafața mucoasei gastrice numeroase orificii, reprezentînd deschiderea unor invaginații infundibuliforme — criptele sau fovele +, în fundul cărora se deschid glandele stomacului. Criptele sînt puțin profunde în regiunea fundică, unde ocupă doar 1/5 din grosimea mucoasei și devin mult mai profunde în regiunea antrală, unde ajung să ocupe 1/2 din grosimea mucoasei (4).

Examenul microscopic arată că mucoasa gastrică este formată dintr-un epiteliu de acoperire, corion — constituit în cea mai mare parte din glande înconjurate de țesut conjunctiv bogat vascularizat și inervat — și musculara mucoasei, reprezentată de un strat subțire de fibre musculare netede străbătut de vase sanguine și limfatice și fibre nervoase comune corionului și submucoasei.

**Epiteliul superficial gastric (epiteliul de acoperire)** captește toată su-



**Fig. 40** — Anatomia macroscopică a stomacului. Limita dintre mucoasa glandulară pilorică și cea oxintică nu coincide exact cu limita dintre antru și corpul gastric (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

mestecare a alimentelor cu suc gastric și constituirea chimului, care este evacuat ritmic în duoden, de aceea este denumită *pars egestoria* (fig. 40).

Stomacul, similar altor segmente ale tubului digestiv, are peretele



prafața stomacului de la cardia la pilor și este format dintr-un singur rând de celule cilindrice, denumite celule mucoase de suprafață, deoarece la polul apical posedă o importantă cantitate de mucus cu reacție neutră. Delimitarea epiteliului gastric cilindric de cel esofagian stratificat este foarte netă, în schimb, la nivelul pilorului epiteliul gastric se continuă cu cel duodenal, care prezintă anumite particularități specifice.

Celulele mucoase de suprafață au formă columnară, înălțime 20—40  $\mu$ , nucleu rotund sau ovoid, neregulat, situat în treimea bazală. Microscopia electronică a evidențiat la polul apical al membranei celulelor mucoase de suprafață prezența de microvili, pe suprafața cărora se găsesc formațiuni fibrilare, numite spiculi, care se anastomozează cu cei ai microvilozităților alăturate. Spiculii sînt constituiți din mucopolizaharide și ar reprezenta un înveliș protector față

înceinate, precum și desmosomi congeneri, aceste structuri realizînd solidarizarea celulelor între ele. Mitochondriile sînt rare, răspindite dezordonat în citoplasmă, cu excepția zonei apicale unde lipsesc, ribozomii sînt numeroși în regiunea bazală a celulei (fig. 41).

Celulele epiteliului superficial se produc permanent, prin diferențierea celulelor din fundul criptelor. După 4—6 zile aceste celule se descuamează (13), prin exfolierea lor abundentă în timpul alimentației, fenomen care reprezintă un proces de secreție holocrină prin care se elimină cantități de mucus în lumenul gastric, lubrefiînd astfel mucoasa gastrică.

Corionul mucoasei, format din țesut conjunctiv dispus între tubii glandulari, mai abundent imediat sub epiteliu și între cripte, dar mai ales la baza glandelor, conține numeroase celule (fibroblaști, histiocite, eozinofile, mastocite și numeroase

celule limfoplasmocitare imunocompetente răspindite difuz sau aglomerate în mici noduli). Cea mai mare parte a corionului este constituită de glandele mucoasei gastrice, glande tubulare simple sau ramificate care se deschid în profunzimea criptelor. Glandele mucoasei se diferențiază în diversele regiuni gastrice, pe baza particularităților lor morfofuncționale.

Glandele cardiale ocupă o zonă îngustă, inelară, în suprafața de 0,5—4 mm<sup>2</sup>, situată între mucoasa esofagului și cea fundică. Aceste glande

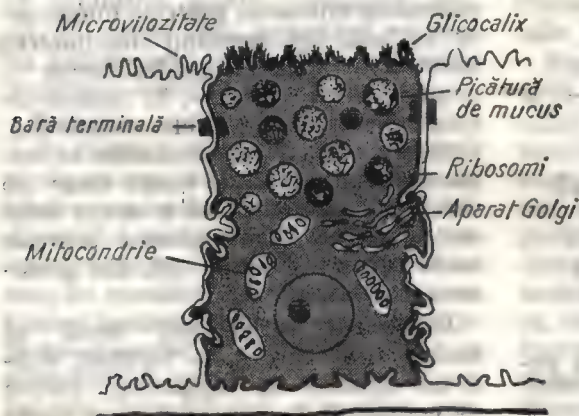


Fig. 41 — Celulă mucoasă de suprafață (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

de HCl și enzimele proteolitice din sucul gastric. Pe părțile laterale aceste celule prezintă la polul apical complexe jonctionale de tipul barelor terminale și mai jos falduri care se interferează cu cele ale celulelor

de tip tubular simplu sau ramificat, sînt constituite din celule așezate pe un singur rând, care secretă mucus neutru și puțini electroliți. Semnificația lor funcțională este încă nelămurită (4).



**Glandele fundice (oxintice)** sînt situate în zonele fundică și corpul stomacului și secretă HCl, principalele enzime ale sucului gastric și mucus, de aceea mai sînt denumite glande principale. Numărul glandelor fundice este de aproximativ  $35 \times 10^{-6}$ , mucoasa fundică conținînd în medie 100 foveole pe  $\text{mm}^2$  și fiecare foveolă drenînd 3—7 glande. De formă tubulară simplă sau ramificată, cu diametrul exterior de aproximativ 50  $\mu$  și lungime medie de 1,2 mm, glandele oxintice sînt aproape drepte în cele 2/3 superficiale și ondulate în 1/3 profundă (4).

Glandele oxintice prezintă 3 porțiuni cu structură histologică diferită: gîtul, regiune îngustă, scurtă, superficială, corpul, o regiune mai lungă și fundul, regiune obișnuit dilatăată, situată în corionul mucoasei (fig. 42). În constituția glandelor fundice intră 4 tipuri de celule:

a) Celulele producătoare de mucus, relativ puțin numeroase, solitare sau sub formă de agregate constituite din 4—5 celule situate printre celulele principale, se găsesc în special în segmentul superior al glandelor gastrice. Avînd formă neregulată datorită presiunii celulelor vecine, celulele producătoare de mucus au citoplasmă vacuolară, mai palidă decît cea a epiteliului de acoperire și un nucleu turtit în partea bazală a celulei, puține mitocondrii localizate perinuclear, reticul endoplasmic rugos, numeroși ribosomi liberi, aparat Golgi situat supranuclear. În citoplasma acestor celule se află numeroase granule mari de mucus, avînd structură și colorabilitate diferite de cele ale mucusului secretat de epiteliul de acoperire, fiind mai fluid și conținînd glicoproteine acide.

b) Celulele parietale sau oxintice, denumite încă marginale, din cauza poziției lor puțin periferică față de axul glandelor, sînt situate în cea mai mare parte în jumătatea superficială a glandelor fundice, numărul lor descrescînd spre fundul acestora. Aceste celule sferoidale sau piramidale mari, cu diametrul de 20—35  $\mu$ , au extremitatea apicală efilată puțînd atinge lumenul glandei, iar extremitatea bazală mai largă situată pe membrana bazală (fig. 43). Citoplasma lor puternic eozinofilă, bogată în granulații colorate în roșu cu fuxina Altmann și identificate ca mitocondrii, conține și numeroși lizozomi (9). Nucleul este central, uneori dublu. Microscopia electronică a confirmat bogăția celulelor parietale în mitocondrii, care sînt îngrămădite în jurul nucleului și al canaliculelor intracelulare. Aceste organite furnizează energia necesară celulei parietale pentru a concentra de peste un milion de ori  $\text{H}^+$  din mediul său in-

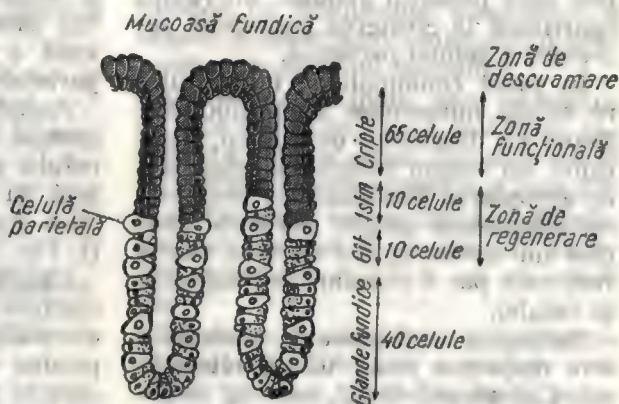


Fig. 42 — Schema glandelor mucoasei fundice (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

tern (12). Trăsătura morfologică cea mai evidentă a celulei parietale o constituie prezența unui sistem microcanicular secretor rezultînd prin invaginarea membranei apicale celulare (16). O vastă rețea de canale por-



nește din porțiunea bazală a celulei, formează o țesătură laxă în jurul nucleului și se deschide apoi la nivelul porțiunii apicale a celulei. Canaliculele intracelulare sînt căptușite cu numeroși microvili, care se con-

producerea sucului gastric la om. Cînd celula este în repaus, sistemul tubulovezicular este repartizat în mod difuz în citoplasmă, predominant în vecinătatea canaliculelor secretoare, care apar relativ strîmte și sărace în

microvilozități. Stimularea secreției gastrice cu histamină, gastrină, pentagastrină sau pe cale vagală, provoacă în 95% dintre celulele parietale rarefierea tubuloveziculelor din vecinătatea canaliculelor secretoare, care apar lărgite și al căror lumen este obstruat de numeroasele microvilozități cu dimensiuni mari. Aceste modificări măresc de peste 20 de ori suprafețele membranare de schimb, unde are loc transportul activ de electroliți între citoplasmă și canaliculele

secretoare (12, 14). Concomitent cresc și volumul aparatului Golgi și pliurile membranei bazale celulare, dovadă a rolului secretor al celulelor parietale.

Anhidraza carbonică, enzimă cu rol central în producerea  $H^+$  la nivelul celulei parietale, este bogat reprezentată în aceste celule, fiind situată de-a lungul canaliculelor secretoare (1, 15).

Celulele parietale secretă acidul clorhidric și o mare parte din apa și electroliții sucului gastric, iar la om produc și factorul intrinsec, (2) deși sărăcia lor în organite, cum sînt reticulul endoplasmic granular și aparatul Golgi, nu ar sugera secreția unei glicoproteine.

Numărul celulelor parietale din mucoasa gastrică („masa celulară parietală”) variază între 0 și  $2 \times 10^{-9}$  celule, existînd o foarte bună corelație între „masa celulară parietală” și debitul acid maxim al unui stomac.

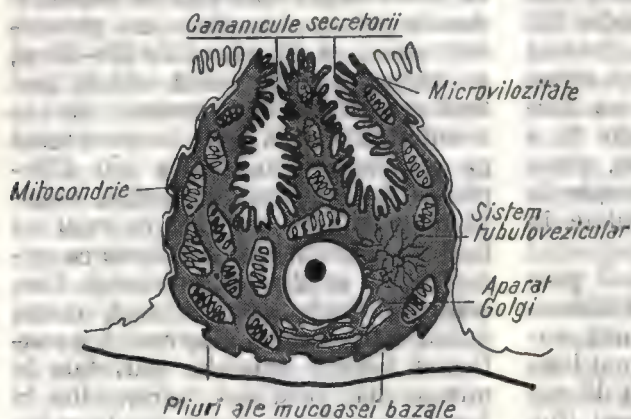


Fig. 43 — Celulă parietală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

tinuă și pe suprafața celulei îndreptată spre lumenul glandei. Microvili contribuie la creșterea suprafeței secretorii a celulei parietale.

În jurul canaliculelor intracelulare există numeroase mici tubulovezicule cu diametrul de 0,05  $\mu$ , alcătuind un sistem tubulovezicular. Tot în apropierea canaliculelor secretoare, citoplasma celulei parietale conține un sistem întins de tubi foarte fini, care par a comunica cu suprafața celulei.

Reticulul endoplasmic sărăcăcios este dispersat peste tot în citoplasmă. Complexul Golgi, care în majoritatea celulelor epiteliale este localizat într-o poziție supranucleară, în celula oxintică este localizat între baza celulei și nucleu și este foarte slab dezvoltat (4).

Modificările sistemului de tubulovezicule și canalicule intracelulare în funcție de starea secretorie a celulei, traduc rolul acestor formațiuni în



Celulele parietale nu se divid, ele rezultând din diviziunea și diferențierea celulelor situate în foveolele și gîtul glandelor. Durata de viață a celulelor parietale la șoarece este de 25—100 zile. La om dozele de timidină injectate pentru studiul cineticii celulare sînt insuficiente pentru marcarea acestor celule (3). În gastrita atrofică și anemia Biermer, membrana microcanaliculelor pare a fi situsul antigenic împotriva căruia sînt dirijați anticorpii autoimuni.

c) Celulele principale (zimogene), mai mici și mai numeroase decît celulele parietale, în special în glandele regiunii fundice, au formă de piramidă trunchiată, cu diametrul de 7—16  $\mu$  și sînt situate în cele două treimi profunde ale glandei. Aceste celule, cu aspect morfologic similar celui al celulelor zimogene din glandele salivare și pancreatice (fig. 44), au nucleul situat la polul bazal, unde citoplasma este bogată în ergastoplasmă bazofilă, mitocondrii puține, situate în părțile laterale și bazale ale celulei și avînd variații numerice

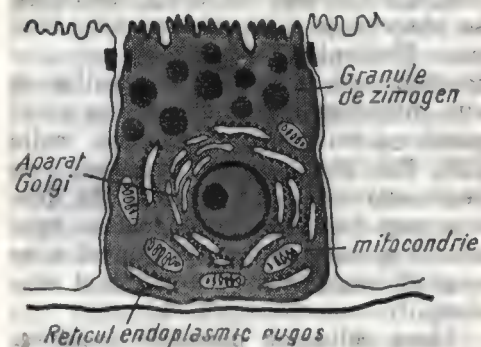


Fig. 44 — Celulă principală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

și dimensionale legate de ciclul secretor celular, un aparat Golgi voluminos întotdeauna supranuclear, cuprinzînd mai multe cisterne paralele cu dilatații în formă de săci la extremități și la polul apical cu gra-

nule secretorii, colorabile intens cu albastru de toluidină.

Microscopia electronică evidențiază prezența unui reticul endoplasmic granular bine dezvoltat, saci golgieni mari juxta- și supranucleari și în regiunea apicală numeroase granule secretorii rotunde sau ovale cu diametrul 1—3  $\mu$ , înconjurare de o membrană (3) și constituite din pepsinogen tip I și II (18). Se admite că, în afara pepsinogenului, celulele principale ar sintetiza și renina, care coagulează laptele și gelatinaza, care degradează gelatina și, deoarece nu s-au evidențiat deosebiri morfologice intercelulare, se presupune că aceeași celulă ar sintetiza toți acești compuși.

Ingestia alimentară degranulează celulele principale, degranulare care coincide cu creșterea activității peptice a sucului gastric după o stimulare secretorie. În același timp se produce hipertrofia aparatului Golgi, care traduce creșterea sintezei proteice (14). Secreția pepsinogenului se face prin fuzionarea membranei granulelor cu membrana plasmatică a celulei și eliberarea conținutului granulelor în lumenul glandular.

Celulele principale, spre deosebire de cele parietale, par a se divide, intervalul dintre două diviziuni fiind la șoarece de aproximativ 2 luni (3).

d) Celulele endocrine ale glandelor fundice vor fi descrise la sistemul endocrin A.P.U.D. al stomacului.

Glandele antropilorice ocupă aproximativ 15—20% din suprafața mucoasei gastrice. Trecerea de la glandele regiunii fundice la cele ale regiunii pilorice se face printr-o zonă de tranzit, unde se găsesc glande de tip intermediar, prezentînd caractere ale ambelor tipuri glandulare. În porțiunea pilorică sau antrală foveolele gastrice sînt mult mai adînci decît în alte regiuni gastrice și de aceea glandele din regiunea antropilorică



sînt tubulare scurte, ramificate și încolăcite (fig. 45). Celulele exocrine ale glandelor pilorice, care secretă mucus și pepsinogen, sînt mici, prismatice, cu nucleul așezat adiacent la membrana bazală, granule secretorii

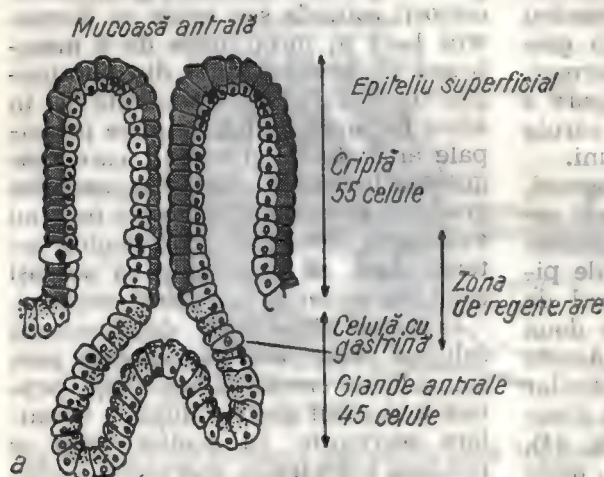


Fig. 45 — Schema glandelor mucoasei antrale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

foarte numeroase ocupînd citoplasma latero- și supranucleară. Fiecare granulă este limitată de o membrană și conține o mică granulă proteică înglobată în mucus (3). Pepsinogenul antral este exclusiv de tip II (18) și pare a fi localizat mai ales în microgranula proteică. Celulele antrale excretă probabil conținutul lor în lumenul gastric în cursul digestiei, fenomen demonstrat la animal, dar încă nestudiat la om (3). Printre celulele mucoide, în apropierea sfînterului piloric, se găsesc numeroase celule parietale.

Celulele endocrine ale glandelor pilorice, în număr redus, dețin un rol fiziologic fundamental prin secreția de gastrină și serotonină.

*Cinetica celulelor gastrice*, studiată cu timidină tritiată, care se încorporează în ADN sintetizat în nucleu, furnizînd indicații asupra ratei de di-

viziune celulară, a precizat că celulele mucoasei gastrice se reînnoiesc permanent din zonele de regenerare, situate între fundul criptelor și începutul glandelor, în regiunea fundică și mai aproape de fundul glandelor, în regiunea antrală (fig. 45 și 48). Celulele din aceste zone de regenerare, avînd la om un ciclu de 30 ore, se divid continuu, progresează spre suprafață în 4—5 zile, constituind epiteliul de acoperire și, apoi, în decurs de 2—3 zile se descuamează în lumenul gastric. Celulele glandelor gastrice se reînnoiesc de asemenea din celule sușă, dar mult mai lent și supraviețuirea lor este de cîteva luni.

Activitatea de regenerare suferă variații fiziologice, cele mai bine cunoscute fiind cele legate de ciclul alimentar. După 12 ore de la alimentare s-a demonstrat o intensificare a regenerării celulelor controlată pe cale umorală, deoarece se observă și la nivelul micului stomac Heidenhain lipsit de inervație. Probabil că procesul se realizează sub influența gastrinei, care se comportă ca un adevărat hormon trofic (14). Echilibrul dintre procesele de regenerare celulară și cele de descuamare caracterizează trofica mucoasei și este reglat de factori nervoși și umorali încă insuficient studiați.

Masa celulelor parietale (acidosecretante), mai mare la bărbat decît la femeie, scade progresiv cu vîrsta, procesul fiind intensificat în gastritele cronice atrofice. În schimb, în ulcerul duodenal, dar mai ales în sindromul Zollinger-Ellison, masa celulelor parietale este mult crescută, probabil ca urmare a hipergastrinemiei (14).



Masa celulelor principale (zimogene) se modifică paralel cu cea a celulelor parietale în gastritele atrofici, dar nu crește similar masei celulelor parietale în sindromul Zollinger-Ellison.

Celulele mucoase de înveliș se de-diferențiază în gastritele cronice pier-zindu-și capacitățile mucosecretante, se divid mai rapid și au o viață mai scurtă. În schimb, în gastrita hiper-trofică Ménétrier aceste celulele pro-liferează excesiv, păstrându-și caracterele secretorii (14).

#### *Sistemul endocrin al stomacului*

Sistemul endocrin al stomacului (A.P.U.D. — F.I.F.) este constituit din celule speciale diseminate în epi-teliul glandelor antrale și fundice. Aceste celule fac parte din sistemul endocrin gastro-entero-pancreatic, care derivă din celulele sușă neuroec-todermice situate în creasta neurală și care colonizează apoi mugurii em-brionari digestiv, tiroidian și bronsic. Celulele endocrine sînt caracterizate prin afinitatea lor pentru sărurile de argint pe care le fixează (celulele argirofile), sau pe care le fixează și le reduc (celulele argentafine). Principalele lor caracteristici histochi-mice sînt rezumate în denumirea propusă de Pearse: celule A.P.U.D. — F.I.F. (*Amine Precursor Uptake* = captare de DOPA sau de 5-hidroxi-triptofan; *Decarboxylation* = prezența unei aminoaciddecarboxilaze; *Forma-lin Induced Fluorescence* = fluorescen-ța citoplasmei după fixarea în formol). ISM 92, 1980, p. 107.

Morfologic, aceste celule de formă ovală sau piramidală prezintă la po-lul bazal granule secretorii de aspect mai mult sau mai puțin dens, limi-tate de o membrană. În urma unui stimul secretor, conținutul granule-lor este eliberat și granula rămîne goală. S-au putut descrie cicluri se-

cretorii caracterizate prin alternan-ța fazelor de excreție și de sinteză.

Celulele endocrine ale sistemului A.P.U.D. au o dublă potențialitate: secreția de amine (catecolamine sau serotonină) și secreția de hormoni polipeptidici. Polul apical al acestor celule prezintă în general microvilo-zități care pătrund în lumenul glan-dular, realizînd contactul celulei cu substanțele dizolvate. În acest fel celula se comportă în același timp ca un receptor sensibil și ca o celulă endocrină. Un anumit număr de ce-lule endocrine, aparținînd tipului en-terocromafine-like nu sînt în contact cu lumenul digestiv, ele fiind „în-chise“.

Nomenclatura și clasificarea celu-lelor endocrine digestive nu sînt în-că definitive și clasificarea lor tre-buie considerată provizorie și incom-pletă. În afara caracteristicilor A.P.U.D. — F.I.F., comune tuturor acestor celule, diferitele tipuri celu-lare sînt desemnate, cînd este posi-bil, prin literele care corespund ini-țialei hormonului secretat.

a) *Celulele enterocromafine (celu-le E.C.)* sînt celule cromafine și ar-gentafine care reduc fericianura fe-rică și dau o fluorescență galbenă după tratarea țesutului prin metoda Falk și Hillarp (3). La microscopul electronic, granulele lor, situate la polul bazal și avînd diametrul de 200 mμ, apar alungite, reniforme și foarte dense. Celulele enterocroma-fine, prezente în tot lungul tubului digestiv, sînt mai abundente la ni-velul antrului și duodenului. Ele se-cretă serotonină.

b) *Celulele enterocromafine-like (celulele E.C.L.)*, prezente numai în mucoasa fundică (17), sînt celule cro-mafine și argentafine. Granulele lor secretorii de diametre foarte varia-bile, de la 100 pînă la 600 mμ, au un globul dens excentric, separat de membrană printr-un halou foarte



clar. Nu se cunoaște produsul de secreție al acestor celule dar, pe baza analogiei ultrastructurii lor cu cea a celulelor medulosuprarenaliene, s-a sugerat că ar secreta catecolamine (6).

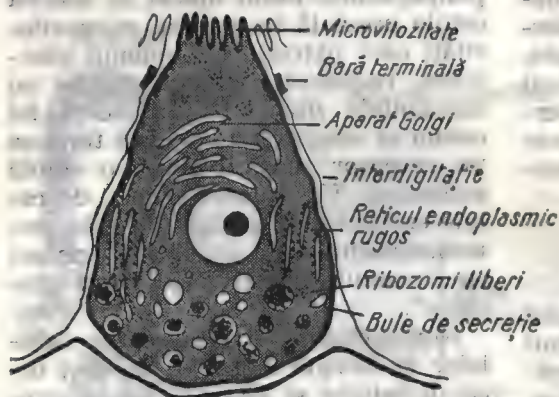


Fig. 46 — Celulă G (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

Probabil că aceste celule sînt cele care constituie tumorile carcinoide gastrice, care secretă doar mici cantități de serotonină.

c) *Celulele D*, situate în mucoasa antrală și fundică (3), sînt celule argirofile, colorabile prin reacția Hellman și poate prin cea a lui Grimelius (3), conținînd granule secretorii cu diametrul de 250—450 mμ și densitate neregulată. Deși asemănătoare morfologic cu celulele A<sub>1</sub> sau D ale insulelor Langerhans, aceste celule nu par să conțină gastrină, în schimb, prin metode citoimunologice s-a evidențiat prezența de somatostatina și encefaline. Degranularea lor la cîini după instilarea de acid clorhidric în antru (8) sugerează că ar deține funcții hormonale cu influență asupra secreției acide.

d) *Celulele A enteroglucagon sau celulele A like (celulele A.L.)*, situate la nivelul fundusului, sînt asemănătoare celulelor A<sub>2</sub> din insulele

Langerhans și celulelor L („largo” — cu granulații mari) ale intestinului. La polul bazal celulele A.L. conțin granule dense și sferice, cu diametrul de 150 mμ. Ele secretă enteroglucagon (7), dar prezintă imunoreactivitate și față de anticorpi anti-CCK-PZ și antiendorfina.

e) *Celulele cu gastrină (celulele G)*, caracteristice stomacului (fig. 45), sînt intercalate între celulele mucoase ale glandelor antrale, mai ales de-a lungul micii curburi, devin mai frecvente spre pilor, dar se găsesc și în mucoasa duodenală. Granulele lor sferice, cu diametru de 250 mμ, au o matrice mai mult sau mai puțin densă, granulată sau filamentoasă, separată de membrană printr-un halou îngust (17). Prin metode imunocitochimice s-a precizat că în granulele celulelor G se găsesc gastrină (10), excretată printr-un mecanism de solubilizare și nu prin exocitoză (5), dar și encefalină, endorfine, ACTH și GH. Numărul celulelor G crește în gastritele atrofile fundice, atunci cînd distrugerea celulelor parietale nu mai permite realizarea unei secreții acide, dar și în anumite cazuri de ulcer duodenal cu masă crescută de celule parietale, probabil, prin insensibilizarea celulelor la acțiunea inhibitorie a secreției acide (11).

Pe baza dimensiunii, forme și densității electronice a granulelor prezente în celulele endocrine din mucoasa gastrică, în afara subtipurilor celulare menționate, se mai descriu:

— celule D<sub>1</sub> (H), prezente și în intestin și pancreas, cu granulele avînd diametrul variabil și conținînd VIP;

— celule P, care se găsesc și în mucoasa intestinului subțire și în pancreas, ar secreta bombesina;

— celule X, reprezentînd 3—20% din totalul celulelor endocrine, cu



granule avînd diametre variabile și care încă nu se știe ce secretă.

Celulele sistemului endocrin gastric au un ciclu de 4—120 de zile, sînt stimulate de anumite caracteristici fizice sau de unii constituenți ai conținutului gastric (substanțe micromoleculare: glucoză, aminoacizi, acizi grași etc.) și excretă prin exocitoză, pe părțile laterale și bazale ale celulei, hormonii și aminele conținute în granulele citoplasmatică. Acești factori acționează local asupra unor structuri „țintă”, reprezentate probabil de celulele intraepiteliale, fibrele musculare ale vaselor sanguine și cele din stratul muscular al peretelui gastric. Celulele sistemului endocrin gastric seamănă, deci, prin proprietățile lor funcționale și chiar prin morfologia lor cu neuronii sensibili sau cu celulele neuroendocrine și, de aceea, au mai fost denumite paraneuroni, iar hormonii pe care îi secretă au fost asimilați mediatorilor chimici (11) (a se vedea Capit. „Hormonii gastro-intestinali”).

**Musculara mucoasei** este constituită din fibre musculare netede dispuse într-un strat intern circular și un strat extern longitudinal, cărora li se adaugă în regiunea corpului gastric un al treilea strat circular în afara celui longitudinal. Fibre provenite din stratul intern circular pătrund în corionul mucoasei, separînd glandele în mici lobuli.

Musculatura mucoasei facilitează eliminarea produsului de secreție al glandelor, intervine în reglarea irigației mucoasei prin influențele exercitate asupra vaselor sanguine care trebuie să o străbată pentru a ajunge din submucoasă în mucoasă și, în sfîrșit, întinde sau accentuează falduirile mucoasei gastrice.

#### *Tunica submucoasă*

Tunica submucoasă este alcătuită din țesut conjunctiv lax,

bogat în fibre colagene și elastice și conținînd numeroase adipocite, mastocite, limfocite, eozinofile, vase sanguine și limfatice, plexul nervos Meissner (4).

#### *Tunica musculară*

Tunica musculară este constituită din fibre musculare netede și are grosime inegală, fiind mai subțire la nivelul corpului și fundului gastric, regiune cu rol de rezervor, și mai puternică la nivelul antrului unde are loc amestecul, triturarea și apoi evacuarea conținutului gastric. Fibrele musculare ale stomacului sînt dispuse în 3 straturi:

— Stratul muscular extern cu poziție longitudinală continuă stratul similar esofagian și la nivelul cardiei se împarte în 2 benzi, din care cea mai groasă și mai îngustă se răspîndește de-a lungul micii curburi, trimițînd prelungiri oblice care se unesc cu fibrele circulare, iar cealaltă bandă se distribuie marii curburi. Cele două benzi se reîntorc în regiunea pilorică, constituind un manșon continuu, care se continuă pe duoden. Fetele stomacului au deci un strat foarte subțire de fibre musculare longitudinale.

— Stratul muscular mediu, mult mai bine dezvoltat, este constituit din fibre cu poziție circulară, care înconjoară ca niște anse stomacul, în-desindu-se mult în regiunea antropilorică și continuîndu-se cu stratul muscular similar al duodenului.

— Stratul muscular profund este alcătuit din fibre musculare dispuse oblic, prelungind fibrele circulare cele mai profunde ale esofagului. Acest strat capătă o dezvoltare specială în regiunea fundică, iar sub unghiul His fibrele în formă de U se distribuie ambelor fete ale stomacului.

Sfincterul piloric, al cărui rol principal se pare că este de a împiedica



refluxul conținutului duodenal în stomac (2), este alcătuit din fibre musculare discontinue, orientate în diverse direcții, dar predominând cele circulare. Separarea acestor fibre musculare de cele ale duodenului se face printr-un strat subțire de țesut conjunctiv — segmentul hipomuscular.

#### *Tunica seroasă*

Tunica seroasă este formată dintr-un strat subțire de țesut conjunctiv lax peste care se află mezoteliul peritoneal.

#### **Vascularizația stomacului**

##### *Irigația arterială a stomacului*

Irigația arterială a stomacului provine din cele două arcade arteriale, care se formează de-a lungul celor două curbură ale stomacului din artere ce provin din trunchiul celiac, direct sau din ramurile sale terminale. Arcul arterial al micii curbură este format de artera coronară, ramură a trunchiului celiac și artera pilorică, desprinsă din artera hepatică. Ambele artere constitutive se bifurcă, formând o dublă arcadă arterială de-a lungul micii curbură. Arcul arterial al marii curbură se constituie prin anastomoza arterelor gastroepiploice, cea stângă provenind din artera splenică și cea dreaptă din artera gastroduodenală, ramură a arterei hepatice. Porțiunea superioară a marii tuberozități primește irigația și prin sistemul vaselor scurte, ramuri ale arterei splenice.

Între ramurile arteriale ale arcadei vasculare există numeroase anastomoze, cu toate acestea se admite că artera pilorică irigă partea antero-superioară a regiunii antropilorice, artera gastroepiploică dreaptă partea inferioară a antrului și o treime din

marea curbură, artera splenică, prin gastroepiploica stângă și vasele scurte, irigă partea stângă a corpului gastric și artera coronară partea sa dreaptă. Dar între teritoriile celor două artere gastroepiploice nu există legături directe intragastrice, legătura între ele făcându-se prin anastomoze extragastrice (19).

Din cele două arcade se desprind în unghi drept numeroase ramuri care formează plexuri: subseros, intramuscular și submucos, acesta din urmă fiind mai bogat la nivelul marii curbură fundice. Din plexul submucos se desprind arteriole lungi, care se capilarizează apoi în jurul glandelor mucoasei.

Stomacul primește aproximativ 20% din debitul sanguin mezenteric, din care 16% se distribuie fundusului și 4% antrului, cea mai mare parte (70%) din sângele arterial irigând mucoasa. Debitul sanguin al stomacului este variabil în funcție de activitatea secretorie, deși creșterea debitului sanguin nu implică în mod necesar și creșterea secreției gastrice. Alimentația, stimularea vagală, histamina și gastrina măresc debitul arterial al stomacului, iar catecolaminele, secretina, stimularea simpaticului și vagotomia îl diminuează.

##### *Sistemul venos al stomacului*

Sistemul venos al stomacului începe de la nivelul rețelei submucoase și se suprapune topografic peste cel arterial, având aceleași caracteristici ca și alte rețele venoase aparținând sistemului portal și anume fiecare arteră este însoțită de o singură venă, fără ca această alăturare să fie permanentă, mai ales în segmentul terminal al venei. Cea mai mare parte din sângele care a irigat stomacul este drenată în vena portă, dar o parte ajunge în sistemul cav prin ve-



nele esofagiene, sau prin anastomozele cu venele peretelui posterior al mării tuberozități.

Anastomozele arteriolo-venoase sînt localizate în musculara mucoasei, submucoasă și seromusculoasă, au obișnuit un traiect drept, rareori sinuos sau turbionar și dețin o importanță deosebită funcțională (19). Prin deschiderea sau închiderea acestor căi de comunicație directe între arteriole și venule, se pot realiza importante modificări în irigația capilară, atât în condiții normale cît și în patologie (a se vedea „Gastritile acute”).

### Inervația stomacului

Stomacul, similar celorlalte segmente ale tubului digestiv, posedă o inervație intrinsecă, constituită dintr-o rețea de microganglioni situați în peretele gastric și o inervație extrinsecă, formată din fibre nervoase aferente și eferente, parasimpatice și simpatice, care leagă microganglionii intramurali cu centrii vegetativi superiori ce reglează activitatea secretorie și motorie a stomacului.

### Inervația intrinsecă

Inervația intrinsecă este formată dintr-un complex de plexuri și ganglioni care formează 5 structuri intramurale, dintre care 2 principale și 3 secundare, dispuse variabil de-a lungul tractului digestiv, dar deosebit de bine individualizate la nivelul stomacului. Plexurile ganglionare principale sînt: plexul mienteric (Auerbach) și plexul submucos (Meissner).

Plexul Auerbach, situat între stratul muscular circular și cel longitudinal al peretelui tubului digestiv, este constituit dintr-o rețea triplă de fibre nervoase. Rețeaua primară este formată din fibre nemie-

linizate care leagă între ei un mare număr de ganglioni, rețeaua secundară se află de fapt în continuarea rețelei primare, avînd un număr mai mic de ganglioni, iar rețeaua terțiară reprezintă legăturile fine dintre fibrele rețelei secundare.

Plexul Meissner este localizat submucos, fiind constituit tot dintr-o rețea de fibre și ganglioni.

Plexurile secundare formează 3 structuri: plexul subseros conține fibre numeroase alături de puțini ganglioni, plexul mienteric profund, situat în stratul muscular circular, are o structură asemănătoare plexului Auerbach, iar plexul mucos, care reprezintă o rețea foarte fină de fibre distribuite subglandular, interglandular și chiar intravilos, conține puțini neuroni și este de fapt prelungirea plexurilor submucoase. Densitatea ganglionilor și plexurilor mienterice este variabilă, ea fiind mai mare la nivelul stomacului și a intestinului subțire decît în esofag și colon.

Ganglionul mienteric prezintă multe asemănări structurale cu ganglionii din S.N.C. Fiecare ganglion este constituit din 2—20 neuroni, în contact cu fibre de origine extrinsecă și intrinsecă. Neuronii prezintă un număr variabil de dendrite, prin care realizează sinapse intramurale multiple de tip axo-dendritic, iar în jurul neuronilor sînt dispuse celule gliale, mai numeroase decît neuronii.

Neuronii care intră în constituția microganglionilor intramurali sînt grupați, pe baza morfologiei lor, în două tipuri (Doghiel):

— celulele de tip I, prezente exclusiv în plexul mienteric, sînt multipolare, cu dendrite scurte, care se termină pe neuronii de tip II din același microganglion și cu axon lung, care se poate conecta cu celule de tip II din alți microganglioni, do-



vedind că îndeplinesc funcții asociative; un lor loc în sistemul de reglare

— celulele de tip II, prezente în ambele plexuri, cu dendrite puține și lungi, conectate cu neuronii de tip I din același microganglion sau din cei învecinați și axoni cu distribuție diferită; cei ai neuronilor din plexul mienteric se termină pe fibrele tunicii musculare a stomacului, iar cei ai neuronilor din plexul submucos se termină în musculara mucoasei (4).

Structura neuronală a plexurilor intramurale este foarte heterogenă. Cercetările histochemice și electromicroscopice au precizat că în plexurile intramurale se găsesc diverse tipuri de neuroni și fibre nervoase. Mulți neuroni sînt colinergici și pot fi considerați ca neuroni parasimpatici postganglionari, la nivelul lor terminîndu-se fibre parasimpatice presinaptice, dar și fibre simpatice postsinaptice, primele cu mediație colinergică și efect stimulator, secunde cu mediație adrenergică și efect inhibitor (efect  $\alpha$ ), excepție făcînd regiunile sfinteriene unde efectul  $\alpha$  este stimulator. În plexul Auerbach se găsesc și neuroni purinergici, ale căror prelungiri axonice scurte se termină în straturile musculare longitudinal și circular și a căror stimulare, realizată doar de fibrele vagale, este urmată de descărcarea de nucleotide purinice. În aceste plexuri nu se găsesc neuroni adrenergici, dar printre celule se află fibre postsinaptice adrenergice, care se distribuie direct fibrelor musculare netede.

În ultimii ani s-au acumulat o serie de date care dovedesc existența unei mediații peptidergice la nivelul plexurilor intramurale, izolîndu-se și caracterizîndu-se biochimic o serie de peptide care inițial au fost identificate în structurile centrilor nervoși superiori și apoi

în tractul digestiv (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali”). Semnificația funcțională a neuronilor cu transmitere peptidergică este necunoscută, efectele acestor substanțe asupra secreției și motilității gastrice fiind multiple și atît excitatoare cît și inhibitoare (44).

Plexurile conțin și neuroni senzitivi cu rol important în realizarea unor reflexe locale, ca de exemplu reflexul peristaltic provocat de distensie sau reflexele declanșate de excitarea mecanică sau chimică a mucoasei gastrice. Corelația dintre morfologia, mediația chimică și electrofiziologia neuronilor intramurali este încă departe de a fi fost lămurită. Se pare că numai o mică parte a neuronilor din plexurile intramurale fac sinapsă cu fibre vagale, fiind controlați de centrii nervoși superiori, în timp ce majoritatea neuronilor intramurali servesc la realizarea reflexelor secretorii și motorii locale.

Axonii eferenți ai neuronilor intramurali se distribuie celulelor efectoare secretorii, motorii și absorbitive, precum și celulelor endocrine. În drumul lor spre celulele efectoare, axonii prezintă numeroase ramificații care se termină în vecinătatea celulelor în niște tumefieri conținînd veziculele de neurotransmițători, ce formează contacte sinaptice cu celulele efectoare. Axonii sînt înveliți cu o teacă formată din celule Schwann, exceptînd formațiunea terminală, sinaptică. Formațiunile terminale conțin două feluri de vezicule: unele rotunde, agranulare, cu diametrul de 30—50 nm, conțin acetilcolină, iar altele mari, de 60—200 nm, granulare, cu un nucleu dens, conținînd mediatori noncolinergici și nonadrenergici, încă neidentificați. Pe baza ultrastructurii, nu se pot distinge terminațiile secretorii de cele motorii. Uneori



distanța dintre formațiunea terminală și celula efectoră este mai mare, realizându-se așa-numita sinapsă la distanță.

Ganglionii intramurali se pare că dețin un rol complex de integrare a impulsurilor stimulative și inhibitoare și de legătură cu sistemul nervos, parasimpatic și simpatetic extrinsec. Se admite obișnuit că plexul Auerbach ar avea rol motor, coordonând motilitatea stomacului, iar plexul Meissner, al cărui neuroni trimit prelungiri spre mucoasă constituind plexul mucos, ar avea rol senzitiv, controlând reflexele locale secretorii și motorii declanșate de stimularea mecanică sau chimică a mucoasei.

### *Inervația extrinsecă*

Inervația extrinsecă este asigurată atât de parasimpatic (nervii vagi) cât și de simpatetic (nervii splanhnici).

Nervii vagi, cei mai importanți pentru funcționalitatea stomacului, iau naștere în șanțul colateral al bulbului, și sunt constituiți din fibre colinergice aferente și eferente și un anumit contingent de fibre adrenergice eferente.

Fibrele colinergice aferente, cele mai numeroase (90% din total), transmit nucleului solitar bulbar impulsuri declanșate de stimularea mecanică sau chimică a receptorilor din mucoasă, submucoasă și musculară, asigurând sensibilitatea generală a stomacului.

Majoritatea fibrelor aferente sunt mielinizate, doar o mică parte fiind nemielinizate, iar morfologic și histochimic nu se pot diferenția de fibrele eferente.

Neuronii senzoriali obțin informațiile de la o serie de receptori specializați pentru convertirea activității mecanice și chimice în semnale electrice ce se vor propaga de-a lun-

gul căilor aferente. Tractul gastro-intestinal — spre deosebire de piele și musculatura striată — este lipsit de proprioceptori, iar receptorii pentru temperatură și presiune sînt în număr redus. În schimb, s-au identificat numeroși mecanoceptori, chemoceptori și osmoceptori. Deși durerea este un simptom cardinal într-o serie de afecțiuni digestive, nu s-au identificat la nivelul tubului digestiv algoreceptori. În general, morfologia receptorilor gastro-intestinali este foarte puțin cunoscută.

Mecanoreceptorii sînt de două categorii: receptori cu adaptare lentă, care înregistrează evenimentele motorii statice și dinamice și receptori cu adaptare rapidă, care sesizează doar modificări dinamice. Receptorii cu adaptare lentă, care se găsesc la nivelul fibrelor musculare, sesizează oscilațiile de tensiune ale fibrelor musculare (distensia gastrică sau contracțiile spontane) și prezintă descărcări permanente, intervenind, deci, în reglarea motricității gastrice. Mecanoreceptorii cu adaptare rapidă, mai densi la nivelul seroasei și mucoasei intestinului subțire, reacționează la stimuli mecanici de scurtă durată dar cu intensitate mare și descarcă salve de impulsuri.

Chemo- și osmoceptorii sînt implicați în perceperea stimulilor de natură chimică și osmotică. Receptorii de acid și osmoceptorii au fost identificați la nivelul mucoasei gastrice și duodenale.

Receptorii nociceptivi, cu o largă distribuție în tractul gastro-intestinal, transmit informațiile nocive: inflamație, iritație, distensie pasivă, contracție puternică, tracțiune, dar identitatea lor morfologică nu este cunoscută.

Fibrele colinergice eferente au pericarionii în nucleul dorsal al



vagului, la rândul său, controlat de către nucleii hipotalamici, dintre care cei laterali, considerați ca adevărați centri gastrosecretori, sînt constant inhibați de nucleii ventromediali sensibili la hipoglicemie. Prin intermediul conexiunilor hipotalamice, nucleul dorsal al vagului transmite și primește impulsuri de la talamus, scoarță, rinencefal și trunchiul cerebral. Fibrele colinergice eferente sînt de două tipuri: unele cu prag coborît, a căror stimulare produce contracții gastrice și altele cu prag ridicat, care inhibează contractilitatea gastrică și măresc fluxul sanguin și activitatea secretorie clorhidropeptică. Aceste fibre vagale preganglionare ajunse la nivelul stomacului fac sinapse cu unele celule colinergice și purinergice ale plexurilor intramurale, iar fibrele postganglionare scurte și în întregime intraparietale se distribuie glandelor și musculaturii gastrice.

Fibrele eferente adrenergice din nervii vagi, cele mai multe post-sinaptice, probabil că au mai ales influențe asupra motricității gastrice, ele terminîndu-se sau pe neuroni colinergici ai plexului mienteric sau în vecinătatea fibrelor musculare netede între care eliberează mediatorul lor chimic (noradrenalina). Prezența în nervii vagi a

fibrelor eferente colinergice și adrenergice explică constatarea că stimularea vagală produce, fie contractia musculaturii gastrice (fibrele colinergice), fie relaxarea ei, mai ales a regiunii fundice (fibrele adrenergice sau purinergice).

Nervii splanhnici conțin fibre eferente și eferente adrenergice, dar și un număr de fibre eferente colinergice. Fibrele eferente adrenergice, provenite din neuroni coarnelor laterale ale segmentelor medulare  $T_5-T_{10}$ , ies din măduvă prin rădăcinile dorsale, străbat ganglionii lanțului simpatic paravertebral și apoi intră în constituția nervilor splanhnici mari. Cele mai multe fibre fac sinapsa cu neuroni din ganglionii celiaci, iar fibrele postganglionare ajung la stomac, împreună cu ramurile arteriale provenite din trunchiul celiac. Aceste fibre au în special rol motor, rolul lor secretor fiind incert. Dar nervii splanhnici conțin și fibre eferente colinergice, de aceea stimularea lor provoacă în general inhibiția motricității (fibrele adrenergice) și mai rar stimularea ei (fibrele colinergice). Fibrele aferente adrenergice, care urmează în sens invers drumul celor eferente, sînt afectate transmiterii impulsurilor legate de sensibilitatea dureroasă a stomacului.

### Bibliografie selectivă

1. DAVENPORT H. W. — *J. Physiol.* (Lond.), 1939, 97, 32.
2. DAVENPORT H. W. — *A Digest of Digestion*, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975.
3. DEBRAY CH., GEFFROY Y. — *Précis des maladies du tube digestif*, Masson et Cie, Paris, 1977, p. 106—111.
4. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RIMNICEANU C. — *Histologie*, vol. II, Edit. didactică și pedagogică, București, 1971, p. 128—152.
5. FORSSMANN W. G., ORCI L. — *Z. Zellforsch.*, 1969, 101, 419.
6. FORSSMANN W. G., ORCI L., PICTET R., RENOLD A. E., ROUILLER C. — *Cell. Biol.*, 1969, 40, 692.
7. FREXINOS J., VIGONI F., RIBET A. — *Biol. Gastroentérol.*, 1972, 5, 21.
8. FUJITA T., KOBAYASHI S. — *Z. Zellforsch.*, 1971, 116, 52.
9. GIRODET J., LEWIN M., SOUMAR-MON A., CHERET A. M., BONFILS S. — *Biol. Gastroentérol.*, 1973, 6, 273.
10. GREIDER M. H., STEINBERG V., McGUIGAN J. E. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 572.
11. GRUBE D., FORSSMANN W. G. — *Horm. Metab. Res.*, 1979, 11, 589.
12. HELANDER F., HIRSCHOWITZ B. I. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 951.



13. LIPKIN M., SHERLOK P., BELL B. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 721.
14. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*, Simep-Editions-Villeurbanne, 1976, p. 2—33.
15. O'BRIEN P., ROSEN S., TRENCIS-BUCK L., SILEN W. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 870.
16. RUBIN W., ROSS L. L., SLEISENGER M. H., JEFFRIES G. H. — *Lab. Invest.*, 1968, 19, 598.
17. RUBIN W. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 784.
18. SAMLOFF H., LIEBMAN W. H. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 38.
19. STOICA TR. — Antrectomia asociată cu vagotomia în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, Ed. medicală, București, 1978, p. 11—34.

## Compoziția și mecanismele secreției sucului gastric

Sucul gastric este un amestec al secrețiilor produse de multiplele elemente celulare ale mucoasei gastrice, organizate în structuri glandulare cu morfologie și funcții diferite în diversele zone topografice ale stomacului.

Datele de morfologie funcțională descrise anterior, au evidențiat complexitatea structurii glandulare

a stomacului, același tip de celule fiind prezent în mai multe structuri glandulare distincte morfologic și topografic, același component al sucului gastric fiind produs de mai multe celule, iar diferitele tipuri celulare producând mai mulți componente ai sucului gastric. Relațiile dintre tipurile de celule ale mucoasei gastrice și secreția acestora sint redată schematic în tabelul IV.

TABELUL IV

### TOPOGRAFIA, MORFOLOGIA ȘI SECREȚIA CELULELOR GLANDELOR GASTRICE

Regiunea	Celule	Secreția
I. Regiunea cardiacă	1. Celule mucoase 2. Celule parietale 3. Celule zimogene	Mucosubstanțe HCl, substanțe de grup sanguin Pepsinogen
II. Regiunea fundică	1. Celule superficiale 2. Celule parietale 3. Celule principale 4. Celule mucoase 5. Celule endocrine — tip D — tip EC <sub>1</sub> — tip P	Electroliti, mucus HCl, factorul intrinsec, subst. de grup sanguin Pepsinogen, electroliti, (Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ) Mucosubstanțe Somatostatină Histamină (?) Kinine (?) Substanțe P, bombesină
III. Regiunea pilorică	1. Celule mucoase 2. Celule endocrine — tip G — tip D — tip P	Mucosubstanțe Electroliti (K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ) Gastrină Somatostatină Bombesină

Sucul gastric este constituit din amestecul secrețiilor acestor celule, la care se adaugă transsudatul plasmatic rezultat prin difuziunea în lumenul gastric a apei, electroliților și a unor mici cantități de proteine plasmatice (7, 8, 15).

Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 de ore este de aproximativ 1 200—1 500 ml, cu variații în funcție atât de dietă, cât și de alți factori care influențează secreția gastrică. Studii asupra variațiilor secreției gastrice au precizat că secreția este maximă în fazele digestive și minimă în cele interdigestive (7); de asemenea, s-a arătat că secreția gastrică variază în funcție de masa celulelor parietale, fiind mai mare la bărbat decât la femeie, atingând un maxim între 20—30 de ani și apoi diminuând, concomitent cu atrofia mucoasei.

Cercetări efectuate la om au evidențiat variații ale compoziției ionice a sucului gastric în funcție de rata secreției, pe măsură ce crește activitatea secretorie, diminuează concentrația  $\text{Na}^+$  și crește cea a  $\text{H}^+$ , iar concentrațiile  $\text{Cl}^-$  și  $\text{K}^+$  rămân aproape nemodificate (fig. 47). Aceste variații ionice pot fi explicate prin 3 ipoteze:

1) Majoritatea autorilor admit că lichidul acid secretat de către celulele oxintice ar avea o compoziție electrolitică constantă, deși acest fapt nu a fost încă dovedit direct. Apare mai probabil ca lichidul secretat să aibă o compoziție relativ constantă, variațiile de compoziție ale sucului gastric fiind rezultatul intervenției celorlalte două mecanisme.

2) Alte celule ale mucoasei gastrice (celulele epiteliale de acoperire, celulele principale de la colul glandelor etc.) secretă mici cantități de lichid cu compoziție similară celei a unui ultrafiltrat plasmatic,

rata secreției fiind considerată constantă atunci când este stimulată secreția acidă, deși nu s-au adus încă dovezi convingătoare. Relațiile dintre compoziția sucului gastric colectat din stomac după stimulare și

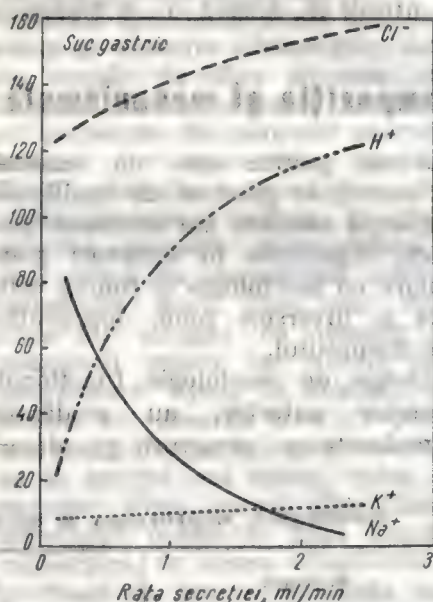


Fig. 47 — Corelațiile dintre concentrațiile unor electroliți din sucul gastric și rata secreției (după Davenport H. W., 1975).

rata secreției, vor fi deci rezultatul amestecului unui lichid cu compoziția ultrafiltratului plasmatic, secretat la o rată constantă, cu suc acid secretat la o rată variabilă.

3) Retrodifuziunea  $\text{H}^+$  secretați, prin schimb cu  $\text{Na}^+$ , pe măsură ce sucul gastric se scurge pe mucoasă, are ca urmare un transfer de  $\text{H}^+$  din suc gastric în mucoasă și un transfer de  $\text{Na}^+$  din lichidele extracelulare în suc gastric.

Explicațiile 2 și 3 nu se exclud, ci probabil că intervin concomitent. Mecanismele menționate constituie baza principalelor ipoteze emise pentru explicarea secreției gastrice, fie-



care ipotază explicînd satisfăcător doar o parte din faptele experimentale acumulate.

Ipoteza dublei secreții a stomacului preconizată de Pavlov (15), dezvoltată ulterior de Hollander (14) și confirmată mai recent de Makhoul (15a), este acceptată actualmente de cei mai mulți gastroenterologi. Conform acestei ipoteze celulele parietale ale glandelor fundusului și corpului gastric secretă componenta acidă (parietală) a sucului gastric, avînd următoarea compoziție ionică:  $H^+$  pînă la 170 mM/l (15),  $K^+$  — 15 mM/l,  $Cl^-$  — 165 mM/l (Fig. 48). Celulele parietale secretă de asemenea factorul

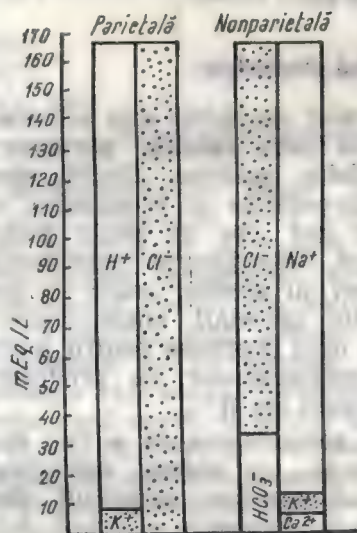


Fig. 48 — Reprezentarea schematică a principalilor ioni în secrețiile parietală și nonparietală ale glandelor gastrice (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1974).

intrinsec. Secreția parietală are compoziție constantă, debitul secretor fiind dependent direct de intensitatea stimulului declanșator. Componenta alcalină (nonparietală) este produsul de secreție al celulelor prin-

cipale și mucoase, prezente predominant în glandele profunde și în cele pilorice (15, 18, 19), la care se mai adaugă fracțiunea extracelulară (interstițială). Compoziția electrolică a componentei nonparietale este similară celei a lichidelor interstițiale:  $Na^+$  — 140 mM/l,  $K^+$  — 5 mM/l,  $Cl^-$  — 120 mM/l,  $HCO_3^-$  — 33 mM/l (Fig. 47), la care se adaugă enzime și mucosubstanțe de origine celulară. Secreția nonparietală are compoziție și debit constante în timpul stărilor secretorii stabile.

Cele două secreții primare, acidă și alcalină, se amestecă liber în lumenul gastric, ele fiind într-un echilibru dinamic reglat de mecanisme complexe neurocrine, endocrine și paracrine (11, 29). Cu toate că determinarea cantitativă precisă a celor două componente ale sucului gastric întîmpină mari dificultăți metodologice, se admite că augmentarea secreției acide are loc concomitent cu scăderea secreției alcaline și invers (8, 15). Amestecul celor două secreții realizează un lichid ușor hipoton față de plasmă (10 mOsm), dovadă că electroliții sucului gastric sînt secretați inițial și apa trece pe baza gradientului osmotic. Creșterea debitului secretor se datorează augmentării componentei parietale și, deoarece  $H^+$  se găsesc numai în această componentă și  $Na^+$  numai în componenta nonparietală, concentrațiile celor doi ioni se modifică în sens invers; în timp ce concentrația  $Cl^-$  (165 mEq/l în componenta parietală și 120 mEq/l în componenta nonparietală) va crește doar ușor.

Conținutul lumenului gastric este într-un permanent schimb ionic, atît axial prin comunicarea cu esofagul și duodenul, cît și transmucos, cu interstițiul peretelui gastric, procesele de difuziune a  $Na^+$  și  $Cl^-$  și de retroresorbție a  $H^+$  fiind într-un

echilibru complex (6). Corelația matematică a concentrațiilor și debitelor acestor electroliți este deosebit de exactă în vederea menținerii echilibrului ionic, ea fiind pozitivă pentru  $H^+$  și  $Cl^-$  și negativă pentru  $Na^+$  și  $HCO_3^-$ .

Ipooteza dublei componente a secreției gastrice (Pavlov-Hollander), deși cea mai bine sprijinită pe dovezi experimentale, nu poate explica toate observațiile. De aceea s-au emis și alte ipoteze, dintre care trebuie menționată în special ipoteza componentei simple cu retrodifuziune (Teorell) (29a).

Conform acestei ipoteze glandele mucoasei gastrice produc o secreție primară izoototică cu plasma, conținând  $HCl$  și în concentrație practic constantă  $KCl$ , iar ulterior o parte din  $H^+$  secretați retrodifuzează în plasmă, fiind schimbați cu  $Na^+$ .

În sprijinul acestei ipoteze sînt datele experimentale care au evidențiat relații caracteristice între concentrația  $H^+$  și cele ale  $Na^+$  și  $Cl^-$  la ciini, la care concentrațiile acide depășesc 50 mM.

O variantă a acestei ipoteze, bazată pe argumente structurale, susține că celulele principale, situate în 1/3 inferioară a glandelor gastrice, secretă un lichid precursor conținând  $NaCl$  în concentrație de 155—150 mEq/l și, pe măsură ce secreția crește, compoziția ionică a lichidului secretat este modificată de către celulele parietale prezente în părțile mijlocii și superioare ale glandelor gastrice, prin schimbul  $H^+$  cu  $Na^+$ . Ipotezele unei componente unice a secreției gastrice, diametral opuse celei a dublei componente, nu pot fi complet excluse, cele două mecanisme putînd coexista, cel puțin atunci cînd aciditatea sucului gastric depășește 50 mM și cînd trebuie admisă parțial și retrodifuziunea.

## Proprietățile fizico-chimice ale sucului gastric

Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau clar, în funcție de cantitatea și calitatea mucusului, izoton cu plasma, cu densitate între 1 001—1 010, pH între 0,9—1,2, constituit în proporție de 99,4% din apă și 0,6% substanțe anorganice și organice.

### Substanțele anorganice

Substanțele anorganice, a căror origine și concentrație sînt prezentate în tabelul V, constau din  $HCl$ ,  $NaCl$ ,  $KCl$ , fosfați de calciu și magneziu etc.

### Acidul clorhidric

Acidul clorhidric este secretat activ de către celulele parietale ale glandelor gastrice. Studii electromicroscopice și biochimice, efectuate mai ales pe celule parietale izolate, determinarea consumului de oxigen al acestor celule și numeroasele cercetări enzimologice, au adus date prețioase pentru înțelegerea mecanismelor de producere și transport ale  $H^+$ .

În celula parietală a fost pus în evidență un sistem microtubular, microfilamentos, constituit dintr-o rețea de filamente și tubuli delimitați de membrane permeabile numai unidirecțional pentru  $H^+$  și  $Cl^-$  (15, 16). Cu ajutorul unor coloranți care își modifică nuanța în funcție de pH, s-a arătat că reacția chimică a conținutului canaliculelor este intens acidă, în timp ce pH-ul celulelor parietale este similar cu cel al altor celule (7,0—7,2), ceea ce dovedește că  $H^+$  și  $Cl^-$  sînt secretați activ de către celule în canalicule. Concentrația  $H^+$  în interiorul sistemu-



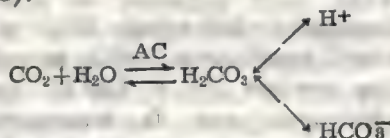
## COMPONENTII ANORGANICI AI SUCULUI GASTRIC

Component	Originea	Concentrația
1. Apă	Celule, interstițiu și vase	99,4%
2. Electroliți	Celule parietale	150—170 mEq/l
H <sup>+</sup>		
Cl <sup>-</sup>	Celule parietale Celule principale Epiteliu de suprafață	125 mEq/l
Na <sup>+</sup>	Celule mucoase Celule principale Interstițiu	80—140 mEq/l
K <sup>+</sup>	Celule mucoase pilorice Celule parietale	10—20 mEq/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Glande pilorice	3—4 mEq/l
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ; SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ; Ca <sup>2+</sup> ; Mg <sup>2+</sup>	Origine nonparietală	—

lui microcanalicular poate atinge 170 mM/l, depășind de 3 milioane de ori concentrația plasmatică. Realizarea acestor concentrații, precum și transportul ionilor din celulă în lumenul gastric, sînt procese care se realizează cu un consum mare de energie (1,5 kal/l), furnizată de metabolismul aerob al celulei parietale (8, 15, 30), dovadă fiind abolirea secreției sub acțiunea fluoroacetatului (blocant al ciclului Krebs) sau a dinitrofenolului (inhibitor al regenerării compușilor fosfat macroergici de tip ATP).

Sursa de H<sup>+</sup> este încă insuficient precizată, fiind reprezentată probabil de ionizarea apei, deși parte din H<sup>+</sup> secretați provin din alte substraturi (glucoză etc.) prin lanțul respirator flavoproteină-citocrom. Pentru fiecare H<sup>+</sup> secretat rămîne în celulă un OH<sup>-</sup>, care va fi neutralizat de un alt H<sup>+</sup> provenit din disocierea H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5) (Fig. 49).

La rîndul său, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se formează prin hidratarea CO<sub>2</sub> difuzat în celula parietală din singele arterial, cînd secreția de HCl este intensă, sau eliberat de metabolismul propriu celular, cînd secreția este redusă. Hidratarea CO<sub>2</sub> este catalizată reversibil de anhidraza carbonică (AC):



Anhidraza carbonică, a cărei importanță fundamentală în producerea H<sup>+</sup> a fost recunoscută de Davenport (6), este o metaloenzimă care conține zinc și se găsește în organism sub forma a 3 izoenzime A, B și C (29). La nivelul centrului activ al enzimei, atomul de zinc este legat de 3 resturi de histidină din lanțul molecular al enzimei, prezentînd deci o valență liberă (29).

Anhidraza carbonică se găsește și în celelalte celule ale glandelor gastrice, dar cele mai mari concentrații sînt prezente în celula parietală. În ceea ce privește mecanismul prin care carboanhidraza ca-

de acid secretată, iar determinarea ei constituie un indice al creșterii secreției gastrice acide în perioada postalimentară (30). Acest fenomen este denumit flux alcalin (*alkaline tide*).

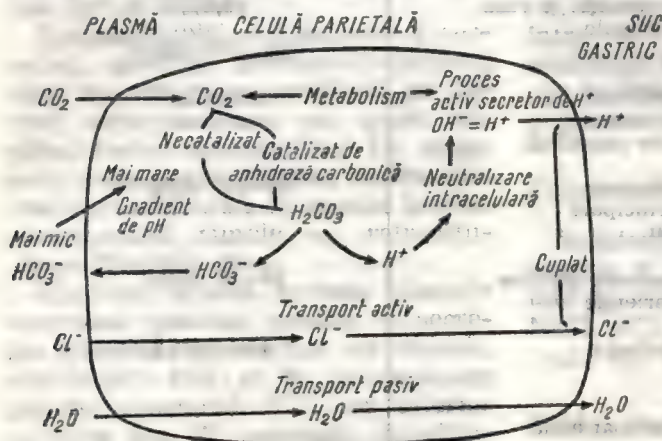


Fig. 49 — Mecanismele intracelulare ale secreției acide a stomacului (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

Rolul lui  $CO_2$  în procesul de neutralizare intracelulară cînd mucoasa gastrică secretă acid.

talizează reacția de hidratare a  $CO_2$ , se consideră fie că enzima ar fi un simplu transportor de protoni ( $H^+$ ), fie că are loc o reacție nucleofilică între gruparea  $OH^-$  coordonată centrului activ (complexul  $Zn-OH$ ) și molecula de  $CO_2$  (19, 26, 27).

Consecutiv hidratării  $CO_2$  și a disocierii imediate a  $H_2CO_3$  în celulă, iau naștere  $H^+$  și  $HCO_3^-$ . Ionii de hidrogen vor fi transportați printr-un mecanism activ în afara celulei în canalele secretorii, iar ionii bicarbonat vor difuza liber în lichidul interstițial și de aici în singele venos (5), explicînd alcalinitatea și conținutul ridicat în  $HCO_3^-$  al singelui care drenează din stomac în timpul activității secretorii. (Fig. 49). Cantitatea de bicarbonat reintrat în plasmă în timpul secreției este proporțională cu cantitatea

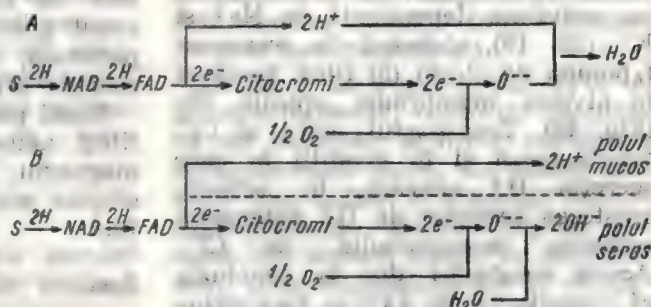
Altă ipoteză care explică mecanismul de producere a  $H^+$  în celula parietală este ipoteza redox (8, 15, 30), conform căreia  $H^+$  iau naștere ca urmare a unui proces de oxido-reducere extramitocondrială. Sub acțiunea dehidrogenazelor are loc oxidarea unui substrat, iar atomul de hidrogen rezultat, trecînd succesiv pe o enzimă flavoproteică și pe o metaloenzimă (citocromul C?), cîștigă un electron. La nivelul membranei microcanaliculare, citocromul va mobiliza acest electron, iar  $H^+$  va traversa membrana cu permeabilitate selectivă a microcanaliculelor, fiind transportat spre exteriorul celulei (Fig. 50).

Investigațiile experimentale oferă argumente verosimile pentru existența ambelor mecanisme de formare a  $H^+$ . Indiferent de mecanismul prin care se generează  $H^+$  în celula parietală, secreția  $H^+$  se face im-



potrivă unui enorm gradient de concentrație. Etapa finală a secreției constă în transportul activ, care se face datorită unui sistem enzimatic membranar, a cărui funcționalitate este dependentă de prezența  $H^+$  și

Fig. 50 — Transportul de  $H^+$  și de electroni pe lanțul respirator clasic (A) și în timpul producerii de  $H^+$ , conform ipotezei pompei redox (B). În cel de al doilea caz,  $H^+$  sînt separați și deturnați spre polul secretor al celulei oxintice, în timp ce electronii se combină cu  $O_2$  și  $H_2O$  generînd  $OH^-$  la polul sanguin al celulei (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



$K^+$ . Cercetări recente, efectuate la animale (21, 22) și la om (19, 22), utilizînd fracțiuni microsomiale izolate prin centrifugare contra gradientului de concentrație, evidențiază o ATP-ază specifică celulei parietale, dependentă de  $H^+$  și  $K^+$ . Fără a considera că această enzimă, identificată la om de Saccomani în anul 1979 (19), este singurul element al „pompei de hidrogen”, ea este cu siguranță implicată în transportul  $H^+$ . Enzima acționează independent de sistemul de transport al  $Cl^-$ , pentru care s-a sugerat de către Forte (9) un alt mecanism. Concluzia acestor cercetări este că celula parietală, în prezența  $K^+$  și a ATP, poate transporta activ  $H^+$  în afara celulei.

Clorul ( $Cl^-$ ) este cel de al doilea electrolit principal al sucului gastric. Concentrația  $Cl^-$  în suc, gastric, variabilă între 125 și 165 mM/l, este mai mare decît cea plasmatică, motiv pentru care în condiții normale există o diferență de potențial transmembranar. Această diferență

de potențial, generată de inegală repartizare a  $Cl^-$  și transportul activ al  $H^+$ , este de 60—80 mV în zona fundică, în condițiile secreției bazele și scade ușor după stimularea secreției. Diferențele de potențial

ajung la —35 —10 mv în zona antrală, dispar la nivelul duodenului și se inversează în zona postbulbară (+2 mV) (15). Clorul este secretat activ de celula parietală atît contra unui gradient de concentrație, în plasmă concentrația sa fiind de aproximativ 105 mM/l, în timp ce în suc gastric poate ajunge la 165 mM/l, cît și contra unui gradient electrochimic, suprafața luminală a mucoasei gastrice fiind negativă față de suprafața seroasă, diferența de potențial fiind de 30—50 mV. Această electronegativitate este rezultatul atît al ieșirii  $K^+$  din celule la polul seros, în funcție de gradientul de concentrație, cît și al secreției  $Cl^-$  în lumenul gastric la polul mucos contra gradientului de concentrație. În celule în repaus  $Cl^-$  sînt secretați singuri, neînsoțiți de  $H^+$ , de aceea membrana mucoasă este foarte electronegativă în raport cu seroasa (—60—80 mV), în timp ce în perioada secretorie la polul mucos al celulei se produc atît  $H^+$  cît și  $Cl^-$ , prin mecanisme mai mult sau mai puțin cuplate, urmarea



fiind diminuarea electronegativității ( $-30-50$  mV).  $\text{Cl}^-$  ajunge în suc gastric și din alte surse.

Clorul pătrunde pasiv în celula parietală dinspre polul vascular și este transportat activ, prin intermediul unei ATP-aze microsomiale cu activitate dependentă de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  (22, 19), sistemul de transport („pompa de clor“) (5) fiind localizat la nivelul membranei apicale (9). (Fig. 48). Transportul activ al  $\text{Cl}^-$  funcționează și în condiții în care secreția  $\text{H}^+$  sistează, în schimb, creșterea secreției de  $\text{H}^+$  determină scăderea transportului de  $\text{Cl}^-$ . Aceste constatări duc la concluzia că transportul de  $\text{Cl}^-$  se face printr-un mecanism dublu, unul dependent și altul independent de secreția activă de  $\text{H}^+$ .

### Sodiul

Sodiul ( $\text{Na}^+$ ) este principalul cation nonparietal din suc gastric. În condiții bazale, sodiul este prezent în concentrații de  $80-140$  mM/l, iar după stimularea secreției concentrația sodiului din suc gastric scade la valori minime, în jur de  $10$  mM/l. (Fig. 46) Sursele de sodiu sunt reprezentate în principal de glandele cardiale și antrale, dar ionul poate ajunge în suc gastric și prin difuziune liberă (15). Concentrațiile de  $\text{H}^+$  și  $\text{Na}^+$ , în condiții bazale și de stimulare a secreției gastrice, sunt invers proporționale. Teoria celor două componente (Pavlov—Hollander) atribuie  $\text{Na}^+$  din suc gastric o origine nonparietală, iar Teorell (29 a) afirmă că  $\text{Na}^+$  apare în suc gastric din interstițiu, în schimbul retrodifuziunii  $\text{H}^+$ . Cele două teorii nu se exclud, dar argumentarea lor este extrem de dificilă, deoarece nu se pot separa *in vivo* cele două secreții.

### Potasiul

Potasiul ( $\text{K}^+$ ) se găsește în suc gastric în concentrație mai mare decât în plasmă ( $10-20$  mM/l), iar modificările concentrației ionului în suc gastric sînt paralele cu cele ale  $\text{H}^+$ . Sursa de potasiu din suc gastric este în parte celula parietală, dar cea mai mare parte este de origine nonparietală (15).

Sucul gastric mai conține, în cantități neînsemnate, ioni de calciu, magneziu, fosfați și sulfati, a căror origine este de asemenea nonparietală.

### Apa

Formarea sucului gastric presupune transportul unei cantități considerabile de apă ( $2-3$  l/zi) din plasmă în lumenul gastric. Forța motrice a acestei mișcări hidrice este gradientul osmotic, inițiat de transportul activ al  $\text{H}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , contribuția celorlalți electroliți fiind mult mai redusă. Presiunea osmotică a sucului gastric este de  $170-276$  mOsm/l (15, 17) și depinde în primul rînd de aciditate, scăderea concentrației  $\text{HCl}$  diminuînd atît presiunea osmotică, cît și volumul secreției gastrice. Sucul gastric este în echilibru osmotic cu plasma. O parte din apa transportată în lumenul stomacului provine din surse intracelulare, iar cealaltă parte este de origine interstițială.

Studiile cu deuteriu au demonstrat că transportul apei prin mucoasa gastrică se face atît dinspre mucoasă spre lumen cît și invers. După stimularea secreției gastrice (postalimentar, histamină, pentagastrină), direcția principală a transportului de apă este din mucoasa spre lumenul gastric, (Fig. 49) dar în ciuda secreției active există un anumit transport de apă și în sens contrar (15).



Transportul de apă este dependent de vascularizație și debitul sanguin al mucoasei, rețeaua arteriolară gastrică dispunând de receptori pentru mediatorii simpatici, precum și receptori de tip  $H_1$  și  $H_2$  (12). Toți stimulanții secreției gastrice acide cresc și debitul sanguin al mucoasei, astfel încât este greu de separat efectul lor direct asupra celulei parietale de cel asupra microcirculației.

### Substanțele organice

Substanțele organice ale sucului gastric sînt reprezentate de: enzime, mucus și factorul intrinsec.

### Enzimele

Enzimele prezente în secreția gastrică sînt: pepsinogenul și pepsinele, lipaza, renina, gastricina, catepsina, anhidraza carbonică și lizozimul. Dintre acestea *pepsinele* sînt enzimele proteolitice principale, răspunzătoare de începutul digestiei gastrice a proteinelor. Mucoasa gastrică secretă zimogeni inactivi (pepsinogeni), care sînt sintetizați în celulele principale ale glandelor fundice, unde pot fi evidențiați sub forma granulelor secretorii. Mai recent s-a demonstrat sinteza pepsinogenilor și la nivelul glandelor pilorice și a celor brunneriene. Progresele metodologice înregistrate în ultimul timp în studiul pepsinogenilor și pepsinelor și, mai ales, înlocuirea ca sursă a sucului gastric cu extracte de mucoasă gastrică, au contribuit la o caracterizare mai exactă a proteazelor gastrice. Pe baza proprietăților lor imunochimice, electroforetice și a localizării celulare, Samloff clasifică proteazele gastrice în două grupe, constituind două seturi diferite de precursori enzima-

tici (23), (24), (25). Separarea electroforetică a celor două grupe de pepsinogeni permite fracționarea lor mai departe, însă aceste fracțiuni prezintă unele caracteristici fizico-chimice care se suprapun, astfel încît separarea lor completă cu metodele uzuale, inclusiv imunochimice, nu este încă posibilă (1).

**Grupa I de pepsinogeni (PG I)** se caracterizează, conform clasificării lui Samloff, printr-o mobilitate electroforetică mare, un model secretor bine definit și trăsături biochimice distincte. Becker (1), (2) izolează din această grupă de pepsinogeni, prin imunoabsorbție și cromatografie pe DEAE-celuloză, 5 fracțiuni, notate PG I<sub>1-5</sub>. Grupa PG I este secretată de celulele principale ale glandelor oxintice. Fracțiunile PG I au fost evidențiate prin metode radioimunologice în ser, unde concentrația lor variază între 50—175 ng/ml. Waldum (31) stabilește un nivel seric de  $158 \pm$  ng/ml pentru PG I, nivel care crește ușor după stimularea alimentară a secreției acide gastrice (31). Cele 5 fracțiuni electroforetice ale PG I pot fi izolate și din urină (1).

Biosinteza acestor fracțiuni de pepsinogen este condiționată genetic. Aproximativ 14% dintre oamenii aparținînd rasei albe prezintă o deficiență genetică a sintezei fracțiunii PG I<sub>5</sub>, această caracteristică fenotipică nefiind corelată însă cu substanțele de grup sanguin, masa celulelor parietale sau masa celulelor zimogene.

Convertirea fracțiunilor de pepsinogen în forme active se face prin acidifiere, rezultînd pepsinele active corespunzătoare, notate P I<sub>1-5</sub>. Aceste pepsine sînt instabile la căldură și în mediu alcalin, sînt active între pH 1,7—3,4, au pH optim de activitate 2,0 și hidrolizează substrata-

tul sintetic N—acetil—L—fenilalanină—1, 3, 5, diiodtirozină.

**Grupa II de pepsinogeni (PG II)** cuprind de asemenea 5 fracțiuni distincte (1, 2), deși clasificarea originală a lui Samloff nu descria decât 3 fracțiuni. PG II au fost evidențiați prin metode imunologice în glandele gastrice oxintice și pilorice, precum și în glandele brunneriene din mucoasa duodenală, în schimb nu au fost găsiți pînă în prezent în singe sau în urină. Ei sînt mai puțin rezistenți la căldură, dar mai rezistenți la alcaline decât PG I. Pepsinele rezultate prin activarea acidă a PG II sînt active la valori de pH cuprinse între 1,7—3,2 au pH optim 2,9 și nu hidrolizează substratul sintetic N—acetil—L—fenilalanină 1—3—5, diiodtirozină. Prin dublă difuziune în gel, utilizînd ser anti—PG II, s-a demonstrat că acești pepsinogeni prezintă identitate imunochimică cu gastrixina, considerată înainte ca o protează distinctă a sucului gastric. Alte studii au diferențiat un precursor proteazic cu migrare electroforetică lentă (*Slow Migrating Protease — SMP*), identificat cu *catepsina*.

Caracteristicile pepsinogenilor și pepsinelor sucului gastric sînt prezentate în tabelul VI.

Biosinteza pepsinogenilor, condiționată genetic, parcurge fazele cunoscute ale sintezei intracelulare a proteinelor. Odată sintetizate, moleculele de pepsinogen sînt depozitate în granulele secretorii, de unde în cea mai mare parte vor fi eliberate în lumenul gastric, iar o cotă redusă va fi descărcată prin polul bazal al celulei în mediul intern. În singe se găsesc fracțiunile PG I care se elimină și în urină sub formă de uropepsinogen. Nivelul seric al fracțiunilor PG I, determinat radioimunologic, se corelează pozitiv cu valorile secreției acide, demonstrînd importanța determinării lor. În timpul secreției bazale, granulele secretorii se aglomerează la nivelul polului apical, iar sinteza *de novo* a pepsinogenilor este încetinită. Prin stimulare granulele secretorii eliberează pepsinogenii, care, sub influența pH-ului acid se transformă în pepsine și apoi reîncepe sinteza intracelulară de pepsinogeni. Stimularea continuă a celulelor duce, după 6—18 ore, la spolierea gra-

TABELUL VI

CARACTERISTICILE PEPSINOGENILOR ȘI PEPSINELOR SUCULUI GASTRIC

Caracteristici	Grupa PG I	Grupa PG II
1. Localizare	Glandele fundice	Glandele fundice, pilorice, duodenale
2. Fraționare electroforetică	5 fracțiuni (PG I <sub>1-5</sub> )	5 fracțiuni (PG II <sub>1-5</sub> )
3. Prezență în alte lichide	Ser, urină	Absente
4. Rezistență la căldură	Rezistente	Instabile
5. Rezistență la alcaline	Instabile	Stabile
6. Nivel plasmatic	50—175 ng/ml	—
7. Activare	Prin acidifiere	Prin acidifiere
8. Limite de pH în care sînt active, pH optim	1,7—3,4 2,0	1,7—3,2 2,9
9. Hidroliza substratului sintetic	Da	Nu

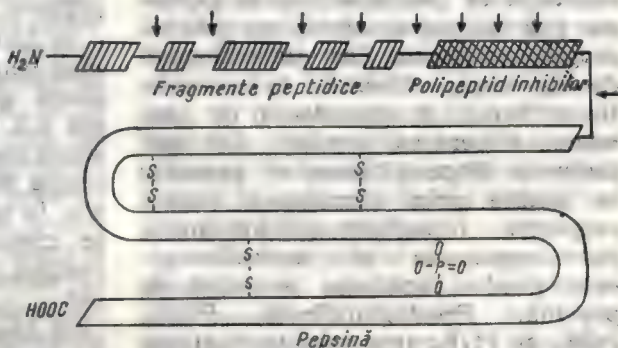


nulelor zimogene și epuizarea sintezei de pepsinogeni (15).

Structura pepsinogenilor și a pepsinelor este încă insuficient precizată. Pepsinogenul este o holoproteină formată dintr-un lanț unic de aminoacizi, cu greutate moleculară

peptidice adiacente aminoacizilor aromatici (tirozină, fenilalanină), sau între doi aminoacizi carboxilici. În acest fel pepsinele fracționează lanțurile polipeptidice mai mari, pregătindu-le pentru acțiunea enzimelor proteolitice duodeno-pancreatice.

Fig. 51. — Reprezentarea schematică a moleculei de pepsinogen, cu cele 3 componente: mici fragmente peptidice, un polipeptid inhibitor și pepsina propriu-zisă. Săgețile indică principalele puncte de atac în timpul digestiei autocatalitice a pepsinogenului de către pepsină (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



aproximativ 42 500, având molecula alcătuită din 3 elemente (fig. 51):

— pepsina propriu-zisă, greutate moleculară 35 000, obținută prin activarea acidă a pepsinogenului;

— polipeptidul inhibitor (greutate moleculară 3 200), format dintr-un lanț de 29 aminoacizi și reprezentând 9—16% din molecula pepsinogenului, se desprinde când pH-ul scade sub 5, moment care coincide cu formarea pepsinei;

— partea intermediară, formată din mici fragmente peptidice, cu greutate moleculară totală 4 300, se desprinde când pH-ul scade sub 7.

Scindarea pepsinei din pepsinogen este inițiată de HCl, începe la pH=5 și apoi continuă autocatalitic sub acțiunea micilor cantități de pepsină eliberate.

Acțiunea pepsinelor este de tip endopeptidazic, pepsinele scindând legăturile peptidice din interiorul moleculelor proteice. Active la pH acid, variabil între 1,0 și 4,0 în funcție de substrat, pepsinele au activitate maximă la nivelul legăturilor

Digestia gastrică a proteinelor depinde de starea fizică a proteinelor ingerate, durata de timp cât stau în stomac și activitatea sucului gastric, fiind întotdeauna incompletă. Dealtfel hidroliza gastrică nu este o etapă obligatorie în digestia proteinelor și ca urmare nu este tulburată după gastrectomie.

Acțiunea pepsinei este inhibată în primul rând de un polipeptid, care se eliberează prin activarea pepsinogenului și care are acțiune maximă la pH 6,0—5,0, fiind distrus de către pepsină la pH sub 3,5; de asemenea acțiunea pepsinei este inhibată *in vivo* și *in vitro* de o serie de polizaharide (condroitinsulfat, heparină, etc.), prin formarea de complexe glicoproteine-substrat rezistente la pepsină.

Reglarea secreției de pepsinogen. În condiții bazale, pepsinogenul este secretat în lumenul gastric în cantități mici. Toți stimulii care măresc secreția gastrică acidă activează în general și eliberarea de pepsină (30). Astfel, stimularea histaminică sau gastrinică, produce creș-



terea rapidă a secreției de pepsină (15), analiza curbelor doză-răspuns arătând că dozele de histamină sau gastrină necesare obținerii răspunsului pepsinic maximal corespund dozelor de stimulare submaximală a secreției acide (15). Alți autori (3) au constatat că pentagastrina în perfuzie (1,2 micrograme/oră) nu produce răspuns peptic. Secreția endogenă de secretină, eliberată prin acidifierea bulbului, stimulează de asemenea eliberarea pepsinei. Cel mai puternic răspuns secretor pepsinic se obține prin stimularea vagală respectiv hipoglicemia insulinică, iar vagotomia și anticolinergicele produc scăderea secreției de pepsină. Prostaglandinele  $PGA_1$ ,  $PGE_1$  și  $PGE_2$  sînt inhibitori ai secreției de pepsină stimulată de histamină (15). Modelul secreției stimulate de pepsină diferă în unele aspecte de modelul secretor acid. Astfel, după stimulare apare o creștere bruscă a secreției pepsinice, atribuită granulelor zimogenie preformate, după care urmează un platou secretor prelungit, datorat golirii stocurilor și sintezei *de novo* a pepsinogenilor (30). Iritarea mucoasei gastrice prin acizi concentrați, duce la creșterea secreției de pepsină, stimulul acestei secreții fiind probabil retrodifuziunea  $H^+$ . De altfel acidul clorhidric în concentrații fiziologice stimulează secreția de pepsină, fiind considerat elementul reglator principal al secreției acestei enzime (15).

Alte enzime ale sucului gastric sînt:

a) *Lipaza gastrică* este o enzimă activă la pH 5,5 și inactivă în mediu acid, de aceea acțiunea sa lipolitică este slabă. După ingestie de trigliceride conținând acizi grași cu lanț lung se eliberează doar mici cantități de acizi grași și gliceride parțiale. Enzima are probabil o impor-

tanță mai mare la sugari la care hidrolizează 25% din lipidele laptelui. Originea enzimei la șobolan sînt glandele fundice.

b) *Gelatinaza* degradează gelatina, o proteină conținută în țesutul conjunctiv, de 400 ori mai intens decît pepsina.

c) *Lizozimul*, enzimă a cărei origine celulară este necunoscută, scindează glucidele acționînd optim la pH 5,3. Cantitatea de lizozim din suc gastric este foarte scăzută, excepție făcînd pacienții cu ulcer gastric la care concentrația enzimei este crescută, probabil ca urmare a reacției inflamatorii produsă de ulcer.

d) *Ureaza gastrică* este produsă de celulele mucoase și de bacteriile care contaminatează suc gastric. Amoniacul rezultat prin hidroliza ureei sub acțiunea acestei enzime are un rol cu totul neînsemnat asupra secreției gastrice.

e) *Anhidraza carbonică* se găsește în suc gastric, datorită dezintegrării celulelor epiteliale superficiale descuamate. Enzima este prezentă în concentrații crescute în celulele parietale, deținînd un rol important în formarea HCl.

f) *Gastrixina* și *catepsina*, considerate inițial ca enzime proteolitice distincte, ulterior s-a dovedit că fac parte din fracțiunile de pepsinogen, evidențiabile electroforetic.

g) *Renina* (labfermentul), izolată din suc gastric al vițelului, acționează la pH 6,0—6,5, transformînd caseina solubilă a laptelui în proteoză și paracaseinogen care, în prezența  $Ca^{2+}$ , formează paracaseinatul de calciu insolubil. Sucul gastric al sugarului și adultului nu conține renină, coagularea și digestia laptelui fiind efectuate de pepsină.



## Mucusul gastric

Mucusul gastric, secretat de celulele mucoase ale glandelor fundice și pilorice, celulele cardiale și epiteliul de acoperire, învelește mucoasa gastrică, la suprafața căreia constituie un strat dens, viscos, aderent, a cărui grosime variază între 0,5—2,5 mm. Mucusul este compus din macromolecule glicoproteice, proteine și mucopolizaharide, cu o anumită structură spațială, care își menține stabilitatea datorită forțelor electrostatice chiar și în prezența enzimelor proteolitice. Din punct de vedere fizico-chimic, mucusul prezintă două forme, dependente de pH-ul sucului gastric: mucusul vizibil secretat de celulele epiteliale de la suprafața mucoasei gastrice este gros, viscos și apare la pH alcalin sub formă de flocoane și mucusul solubil, transparent, secretat de către celulele glandelor pilorice și cardiale și de celulele mucoase ale colului glandelor fundice, apare la pH acid. Ambele forme de mucus sunt structuri macroscopic diferite ale aceluiași componenți.

Biosinteza mucusului gastric este încă insuficient precizată, de altfel nu se știe încă dacă cele 3 componente majore ale mucusului sunt sintetizate de o singură celulă sau de celule diferite (10).

Din punct de vedere chimic, mucusul gastric este constituit din proteine (65—70%) și polizaharide (30—35%). Componentii mucusului se pot clasifica în două categorii: mucopolizaharidele acide (sulfomucine) și glicoproteinele (8), (15).

— **Mucopolizaharidele acide** sunt constituite din lanțuri polizaharidice la care se adaugă, într-un procentaj redus, elemente proteice. Lanțul polizaharidic este compus din hexoze neutre (D-galactoză, D-manoză, D-glucoză), mono-

și dizaharide aminate (D-glucosamină, D-galactosamină) și sulfurate, precum și acizii N-acetilneuraminic și hexuronic (10). Prin metode electroforetice, liofilizare și cromatografie gazoasă, mucopolizaharidele acide se pot fracționa în două componente principale: mucopolizaharidele sulfatate (asemănătoare sau chiar identice cu condroitinsulfatul), care au rol inhibitor asupra pepsinei, și o componentă înrudită cu heparina. Mucopolizaharidele sunt prezente în cantități mari în sucul gastric la ciine, dar la om nivelul lor este mai redus (17, 30).

— **Glicoproteinele** — componenta principală a mucusului gastric — sunt constituite dintr-un ax polipeptidic, reprezentând 15—20% din moleculă, pe care se grefează un mare număr de lanțuri glucidice prezentând grade diferite de polimerizare, ceea ce conferă moleculei aspectul de pământuf. Lanțurile laterale sunt ramificate, fiind constituite din 14—18 reziduuri ozidice unite prin 19 legături glucozidice diferite. Glicoproteinele mucusului gastric nu conțin glucoză, manoză sau acizi uronici, în schimb, conțin acid neuraminic, căruia i se atribuie un rol important în menținerea rezistenței mucoasei gastrice. Aminoacizii (treonina, valina, prolina și serina), reprezentând 14—60% din moleculă și elementele zaharidice, care reprezintă 40—60%, participă în proporții constante la alcătuirea moleculelor de glicoproteine. Galactoză, fucoza, acetilglucosamina și acetilgalactosamina sunt principalele oze constitutive, iar concentrația și orientarea lor spațială în molecula glicoproteică conferă proprietățile electrofizice ale acestora. Greutatea lor moleculară este de aproximativ 2 000 000. În funcție de reacția lor, determinată de prezența sau absența acidului sialic din moleculă, glico-



proteinele se împart în neutre și acide.

Glicoproteinele neutre se caracterizează, pe lângă structura descrisă mai sus, prin prezența fucozei ca zaharid suplimentar. Prin separarea glicoproteinelor neutre s-au obținut 3 fracțiuni distincte, care ulterior au fost caracterizate din punct de vedere biochimic. În rândul glicoproteinelor neutre se includ și substanțele de grup sanguin A și B (identice cu antigenii eritrocitari respectivi din sistemul ABO) și o substanță notată H, precursor al aglutinogenelor A și B. Sistemul ABH este secretat în suc gastric la 75—80% din indivizi, definiți ca „secretori”. Persoanele având grupa sanguină O nu secretă aglutinogeni A sau B, de aceea sînt denumiți „nesecretori”, în schimb, pot secreta componenta H. Subiecții „nesecretori” ABH prezintă un risc crescut pentru apariția ulcerului gastro-duodenal, iar persoanele care secretă aglutinogen A prezintă o predispoziție pentru dezvoltarea tumorilor în organele care produc acest factor (15). Existența a două categorii de populații („secretori” și „nesecretori”) a fost interpretată ca o însușire fenotipică determinată genetic, iar speculațiile privind corelația statusului secretor cu incidența bolii ulceroase și cancerului încă continuă (7, 30).

Glicoproteinele acide sînt substanțe sulfatate, care se disting prin conținutul lor în acid sialic. Ele sînt secretate și de glandele salivare, motiv pentru care sînt denumite și sialomucine. Dintre glicoproteinele acide a fost studiată mai ales gastrona (8, 30), substanță considerată ca un inhibitor endogen al secreției gastrice acide. Izolată inițial din suc gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă și cancer gastric și din mucina salivară, recent s-a demonstrat prin

imunofluorescență că gastrona este secretată și la subiecți normali de către celule antrale speciale (15). Greutatea moleculară a gastronei este 100 000, iar molecula este compusă dintr-o fracțiune albuminică și una globulinică (mai ales IgG și IgA), avînd și un conținut glucidic crescut. Gastrona este sensibilă la digestia pepsinică. Administrarea ei la animale este piretogenă, motiv pentru care a fost considerată ca un produs de degradare bacteriană sau o endotoxină bacteriană. Importanța fiziologică a gastronei nu este încă elucidată. Efectul ei inhibitor asupra secreției gastrice acide a fost atribuit unor mecanisme diferite: citotoxic asupra celulei parietale, antigastric, histaminopexic sau prin diminuarea debitului sanguin al mucoasei gastrice. Substanța nu are legătură cu hormonii gastro-duodenali inhibitori (secretina, somatostatina) și nici cu anticorpii anticelulă parietală sau antifactor intrinsec (8, 15).

Funcția mucusului gastric este de a proteja epiteliul mucoasei gastrice, realizînd așa-numita barieră mucusă (6). Această funcție este realizată prin proprietățile reologice ale mucusului gastric (viscozitate, coezivitate și adezivitate) (10), conferite de structura complexă, tridimensională, a componentilor săi. Această structură este dependentă de pH-ul sucului gastric și, implicit, de forțele ionice ale electrolitilor din suc gastric. Mucoproteinele suferă o degradare peptică lentă, produșii de degradare schimbînd proprietățile fizico-chimice și protectoare ale mucusului.

Mucoproteinele din mucusul gastric constituie un sistem macromolecular dispus sub formă de rețea, realizînd o structură terțiară și cuaternară complexă. Ochiurile acestei rețele sînt încărcate electronegativ



și funcționează ca un schimbător de ioni, care filtrează selectiv apa, electroliții și moleculele enzimatice, atât dinspre mucoasă spre lumen cât și invers. Încărcătura negativă a rețelei de mucus este redusă de scăderea pH-ului, care duce la fragmentarea mucusului, acesta devenind solubil. La pH acid mucusul dizolvat este caracterizat printr-o proporție crescută de glicoproteine, de pe moleculele cărora se eliberează acid sialic. La pH neutru mucusul este vizibil și se comportă ca un semigel. Comportamentul mucusului gastric este asemănător cu funcția de glicocalix, mucusul îndeplinind atât rolul de izolator al mucoasei, cât și pe cel de filtru selectiv pentru fluxul ionic și substanțele organice.

Principalele mecanisme prin care mucusul protejază mucoasa gastrică sînt:

a) mecanismul adeziv și coeziv, conferit de încărcătura electrică negativă a grupărilor carboxilice și de resturile de acid neuraminic ale mucusului solubil la pH acid;

b) formarea complexului mucoproteine-acid clorhidric, prin care se previne retrorezorbția  $H^+$ ;

c) rezistența față de activitatea proteolitică a sucului, datorată prezenței acidului neuraminic și a polizaharidelor sulfatate;

d) capacitatea histaminopexică realizată prin componenta glicoproteică a mucusului (gastrona?). Eficacitatea acestui mecanism este contestată de faptul că histamina își exercită efectul direct asupra celulei parietale (11).

Reglarea secreției de mucus, deși încă insuficient precizată, pare a fi mai schematică decît cea a secreției acide și peptice (30). Alimentele, gastrina și histamina se pare că nu influențează secreția de mucus (15), deși histamina maximală crește se-

lectiv proporția de fucoză și acid sialic din compoziția mucusului. Stimulul fiziologic major al secreției de mucus este cel vagal, iar anti-colinergice și vagotomia scad secreția de mucus. Somatotropina, parathormonul și insulina cresc secreția de mucus prin mecanisme necunoscute încă, iar corticoizii o scad. Atît secreția cât și funcționalitatea mucusului, sînt afectate de agresivunile chimice asupra mucoasei gastrice (6, 30). Astfel, iritarea mucoasei prin substanțe chimice concentrate (HCl sau NaCl) duce la ruperea barierei mucoase, permițînd retrodifuziunea  $H^+$  și a  $Na^+$ . Calitatea biochimică a mucusului este alterată și de unele medicamente (aspirina, indometacina, corticosteroizii etc.). Numeroasele investigații experimentale pe animale nu au reușit să elucideze decît parțial efectul acestor medicamente asupra mucoasei gastrice (10). Importanța fiziologică a barierei mucoase, respectiv ponderea fiziopatologică a retrodifuziunii  $H^+$  ca o consecință a ruperii acestei bariere, a fost studiată de Davenport (6).

### Factorul intrinsec

Factorul intrinsec este o glicoproteină neutră secretată în cantități foarte mici, care, interacționînd cu molecule de vitamină  $B_{12}$ , formează un complex macromolecular, captat apoi de receptori specifici ai ileonului. Acești receptori nu leagă separat nici vitamina  $B_{12}$  și nici factorul intrinsec.

Secretat sub formă dimerică, fiecare monomer al factorului intrinsec (greutate moleculară de aproximativ 55 000), fixează o moleculă de vitamină  $B_{12}$ . Cercetările autoradiografice (4) au stabilit că la om sursa factorului intrinsec este celula parietală, în citoplasma căreia a fost



demonstrată prezența factorului intrinsec.

Alături de factorul intrinsec, glicoproteina receptoare specifică pentru vitamina B<sub>12</sub>, sucul gastric conține și alte glicoproteine nespecifice (complexul R), care leagă vitamina B<sub>12</sub>, dar nu asigură rezorbția ei intestinală. Acești liganzi nespecifici pot fi diferențiați de vitamina B<sub>12</sub> prin metode imunologice. Originea acestor glicoproteine nespecifice este probabil nonparietală, deoarece nu sînt blocate de anticorpii antifactor intrinsec și nivelul lor nu crește după stimulare histaminică.

Factorul intrinsec din sucul gastric se determină radioimunologic. Secreția bazală de factor intrinsec depășește cu mult necesarul pentru absorbția vitaminei B<sub>12</sub> și de aceea semnificația creșterii secreției de factor intrinsec după stimularea cu histamină apare ca inadecvată necesităților biologice. Stimularea histaminică, colinergică sau gastrinică duce la creșterea promptă a secreției de factor intrinsec, paralel cu creșterea secreției acide, pîscul secretor al factorului intrinsec apărînd mai precoce și traducînd eliberarea imediată a factorului preformat. Concentrația factorului intrinsec în sucul gastric este de 35 ng/ml în secreția bazală și după stimulare histaminică crește la 55—61 ng/ml (8). Complexul factor intrinsec — vitamină B<sub>12</sub> este stabil în mediu alcalin și neutru, dar în mediu acid factorul intrinsec este rapid distrus, aceasta fiind poate explicația secreției factorului intrinsec în cantități de 100—200 ori mai mari decît cele necesare absorbției vitaminei B<sub>12</sub>.

În anumite condiții patologice (gastrită cronică atrofică, anemie pernicioasă), factorul intrinsec poate deveni antigenic, fapt care duce la apariția anticorpilor antifactor intrinsec. Acești autoanticorpi sînt de

două tipuri: tipul blocant (I), prezent în plasma a 60% din pacienții cu anemie pernicioasă, se fixează pe situsul de legătură al vitaminei B<sub>12</sub>, împiedicînd formarea complexului dintre factorul intrinsec și vitamina B și tipul precipitant (II), prezent în plasma a 30% din cei ce posedă și autoanticorpi tip I și absent în lipsa acestora, se leagă de complexul factor intrinsec — B<sub>12</sub>, împiedicînd rezorbția vitaminei. Ambele tipuri de anticorpi se pot evidenția în proporții variabile în sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă și gastrită cronică atrofică. Anticorpii antifactor intrinsec aparțin claselor IgA și IgG și li s-a atribuit un rol potențial citotoxic asupra celulelor parietale.

Secreția factorului intrinsec este corelată în general cu cea a acidului clorhidric, ambele fiind produse de celulele parietale sub influența aceluiași stimuli. În cursul evoluției gastritei cronice atrofice și a anemiei pernicioase scăderea secreției gastrice acide este premergătoare celei a factorului intrinsec, explicînd constatarea că bolnavii aclorhidrici nu devin anemici atît timp cît factorul intrinsec se secretă în cantități suficiente. Bolnavii cu ulcer gastric și carcinom gastric prezintă o secreție scăzută de factor intrinsec, datorită leziunilor gastrice coexistente, iar bolnavii cu ulcer duodenal și hiperclorhidrie au o secreție crescută de factor intrinsec. Factorul intrinsec poate lipsi și prin defect genetic, la bolnavii cu anemie pernicioasă juvenilă, la care secreția acidă nu este alterată.

### Proteinele plasmaticе

Proteinele plasmaticе, prezente obișnuit în mici cantități în sucul gastric, ajung aici prin spațiile dintre celulele mucoasei, după ce au



străbătut peretele vascular. Deci, nu este vorba de o secreție intragastrică de proteine, ci de un simplu proces de transsudare, favorizat de descuamarea permanentă a epitelului de acoperire. În sucul gastric pot trece toate proteinele plasmatice, cea mai bine reprezentată fiind albumina, care se pierde în cantități de aproximativ 2 g/zi, reprezentând 10—20% din catabolismul total al acestei fracțiuni.

În anumite condiții patologice (leziuni chimice ale mucoasei, cancer gastric, boala Ménétrier etc.) con-

ținutul sucului gastric în proteine plasmatice crește, putându-se ajunge uneori la pierderi proteice considerabile.

Imunoglobulinele, străbătând mai greu peretele gastric comparativ cu albumina, se găsesc în sucul gastric în concentrații inferioare celor plasmatice (IgG și IgM). În schimb, IgA, care sînt produse parțial și de către celulele mucoasei gastrice — IgA secretor —, sînt prezente în sucul gastric în concentrații superioare celor plasmatice.

### Bibliografie selectivă

1. BECKER TH., RAPP W. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 711—718.
2. BECKER TH., RAPP W. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 719—724.
3. BRAGANZA J. M., HERMAN K., PAULINE HINE G. KAY — *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, 289, 9—16.
4. CALLENDER S. T. — *Gastroenterology*, 1973, 3, 45.
5. DAVENPORT H. W. — *A Digest of Digestion*, Year Book Medical Publ., Chicago, 1975.
6. DAVENPORT H. — In: „The Physiology of the Digestive Tract” (sub red. Case R. M., Goebel H.), Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
7. FODOR O. — *Medicina internă*, vol. II, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1973.
8. FODOR O., POPESCU ST. — *Patologia biochimică a secreției gastrice*. In: „Patologia biochimică” (sub red. Teodorescu Exarcu I.), Edit. medicală, București, 1974, 1113—1139.
9. FORTE J. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 167—174.
10. GHEORGHIU T. — *Carbenoxolon und Mukussekretion*, Urban — Schwarzenberg, München, 1974, p. 33—47.
11. GROSSMANN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
12. GUTH P. H., SMITH E. — *Gut.*, 1978, 19, 1059—1063.
13. HOEDEMAEKER P. J., ITO S. — *Lab. Invest.*, 1970, 22, 184.
14. HOLLANDER F. — *Fed. Proc.*, 1962, 11, 706.
15. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinal Physiology*, Verlag Gerhard Witzarock, Baden-Baden, 1976.
- 15a. MAKHLOUF C. M., McMANUS G. F. A., CARD W. — *Gastroenterology*, 1966, 51, 455.
16. MALAISE W. J., DEVIS G. și colab. — *The Role of Microtubules and Microfilaments in Secretion*. In: *Stimulus-secretion Coupling in Gastrointestinal Tract* (sub red. Case R. M. și Goebbel H.). MTP Press, Lancaster, 1976, p. 65—78.
17. MARTINI G. A., SCHMIDT H. A. — *Magen*. In: „*Klinische Pathophysiologie*” (sub red. Siegenthaler W. J.), Georg Thieme, Stuttgart, 1970, p. 652—662.
18. RUDICK J., JANOWITZ H. O. — *Gastric Physiology*. In: „*Gastroenterology*” (sub red. Bockus, H. L.), vol. I, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1974, p. 405—418.
19. SACCOMANI G., CHANG H. H., MIHAS A. A., CREGO S., SACHS G. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 627—635.
20. SACHS H. — *Rev. Physiol. Biochem. exp. Pharmacol.*, 1977, 79, 163—162.
21. SACHS G., CHANG H. H., ROBIN E., SCHACKMANN M., LEVIN M., SACCOMANI G. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 7690—7698.
22. SACHS G., SPENNEY J. G., LEWIN M. — *Physiol. Rev.*, 1978, 58, 106—173.
23. SAMLOFF J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 185.
24. SAMLOFF J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 586—604.
25. SAMLOFF J. M., LIEBMANN W. M. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 36.
26. SILVERMAN D. N., BACKMAN L., CHINGKUNG TU. — *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 3, 2988—2991.
27. SIMONSSON J., JONSSON B. H., LINDSKOG S. — *Europ. J. Biochem.*, 1979, 93, 409—417.

28. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
29. STRAJESCU M., TEODOR F. — Elemente de chimie bioanorganică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 353—358.
- 29a. TEORELL T. — *Scand. Arch. Physiol.*, 1933, 66, 225—230.
30. WALSH J. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 144—162.
31. WALDUM H. L., STRAUME B. K., BARHOL P. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 241—247.

## Bariera mucoasei gastrice și retrodifuziunea ionilor de hidrogen

Funcția de barieră a mucoasei gastrice a fost postulată încă din 1933 de către Teorell (18), dar concepția lui a stîrnit puțin entuziasm la acea dată. De abia după 3 decenii problema este reluată de către Davenport, care, pe baza a numeroase date experimentale, demonstrează că mucoasa gastrică constituie o barieră ce se opune tendinței ionilor de hidrogen de a retrodifuza din lumenul gastric în mucoasă (*backdiffusion*) și transferului în sens invers al ionilor de sodiu (2, 3, 4, 5). Această proprietate remarcabilă permite stomacului să conțină acid clorhidric fără a fi lezat și să se mențină gradientul de concentrație al ionilor de hidrogen de 1/1 000 000 între plasmă și lumenul gastric.

În acest fel, bariera mucoasei gastrice previne pierderea excesivă a ionilor din conținutul gastric, permițînd o digestie normală, iar o retrodifuziune, chiar redusă, pare a fi mai mult consecința imperfecțiunii acestei membrane, decît a unui mecanism de reglare a pH-ului intragastric.

Importanța funcțiilor barierei mucoasei gastrice rezultă din rolul acesteia în patologie, impus mai ales de constatarea că ulcerul apar în mod predominant în locuri în care retrodifuziunea  $H^+$  este mai mare.

Cu toate că nu se cunoaște încă localizarea anatomică a acestei bariere, iar natura sa este incomplet

identificată, un component al acesteia trebuie să fie un strat „lipoproteic“ care alcătuiește membranele celulelor mucoase și un alt component poate să fie „stratul mucus“ de la suprafața celulelor epiteliale.

### Bariera mucoasei gastrice la $H^+$

Bariera mucoasei gastrice care se opune trecerii  $H^+$  din conținutul gastric în perete, a fost pentru prima dată recunoscută de Forsten Teorell, care își publică primele observații în 1933 și le extinde apoi în anii 1939—1947. Prin experiențe pe pisici, cărora le leagă cardia și pilorul, introducînd apoi soluții de acid clorhidric în stomac, autorul urmărește schimburile clorului și hidrogenului, dovedind pentru prima dată că ionii de hidrogen trec din stomac în sînge, fiind înlocuiți cu ionii de sodiu. Acest proces a fost apreciat de Teorell ca un mecanism de reglare a pH-ului intragastric. Experiențe similare au fost efectuate mai tîrziu pe oameni de către Elliot, Ris-holm și Chrint (1942), iar Linder, Cohen, Dreiling și Janowitz (13) definesc pierderea gradată și constantă de  $H^+$  din stomac prin experiențe similare cu cele ale lui Teorell.

Demonstrații legate de prezența barierei mucoasei gastrice, rolul ei în fiziologia și patologia gastrică,



precum și primele experiențe de spargere a barierei mucoasei gastrice, s-au făcut începând din anul 1964 de către Davenport. Folosind detergenți naturali și sintetici (taurocolat de sodiu, bilă, uree, acid acetilsalicilic, veninul de cobra sau de viperă, etanol etc.) asupra mucoasei micului stomac denervat (Heidenhain), autorul reușește să rupă bariera normală gastrică. Utilizând un tampon de glicerină pentru a capta  $H^+$ , Davenport demonstrează că după lezarea barierei mucoasei, aclorhidria consecutivă este numai aparentă și nu reală, iar rolul mucoasei gastrice se limitează la menținerea pH-ului gastric scăzut și nu la producerea lui (2).

Administrarea de aspirină, acid acetic, eugenol, produce sîngerări ale mucoasei în aceleași circumstanțe. Mai mult, tratată în aceste condiții, mucoasa gastrică este incapabilă să mai secrete acid clorhidric în concentrații normale (7). Stimularea cu histamină a acestei mucoase patologice produce un suc gastric cu mult sodiu și puțin hidrogen. Această aparentă incapacitate de a secreta acid este datorată ruperii barierei mucoasei de difuziune. Retrodifuziunea ionului de hidrogen ar putea surveni la mai multe niveluri: de-a lungul căilor secretoare ale canalelelor intracelulare din celulele parietale, în lumenul glandelor gastrice și, în sfîrșit, în lumenul stomacului (7). Cercetările efectuate în continuare sugerează că retrodifuziunea  $H^+$  din lumen nu ar explica singură stările hiposecretoare după stimularea maximă a secreției gastrice acide, retrodifuziunea avînd loc și de-a lungul căilor secretoare.

Instilații intragastrice de soluții acide la bolnavii cu ulcer gastric, gastrite, stări hiposecretoare acide și anemie pernicioasă demonstrează re-

trodifuziunea semnificativă a  $H^+$  în mucoasă; de asemenea se dovedește că la bolnavii cu ulcer duodenal sau antral pierderile de  $H^+$  din lumen sînt mult mai mari decît la normali. Se mai demonstrează că antrul absoarbe de 15 ori mai mult ioni de hidrogen comparativ cu restul stomacului la bolnavii cu ulcer antral, iar la bolnavii cu ulcer duodenal mucoasa duodenală este de 2—3 ori mai permeabilă pentru  $H^+$  decît cea antrală.

Administrarea de atropină, hipoglicemia insulinică sau vagotomia chirurgicală nu au nici un efect asupra retrodifuziunii ionilor de hidrogen. În schimb, gastrină restrînge retrodifuziunea  $H^+$ , sugerînd că eliberarea antrală de gastrină ar putea fi un mecanism care controlează procesul. Infuzia de pentagastrină reduce pierderea de  $H^+$  din antru cu 30%, crescînd competența mucoasei micului stomac Pavlov sau Heidenhain (10). Efectul histaminei asupra barierei mucoasei nu este încă bine clarificat.

Ruperea barierei mucoasei permite retrodifuziunea  $H^+$ , avînd ca urmare grave consecințe fiziopatologice, printre care (fig. 52):

- stimularea motilității stomacului prin acțiunea acidului asupra plexurilor intramurale, contracțiile puternice ale unui stomac îndurat provocînd durere,

- stimularea secreției de pepsinogen,

- eliberarea de histamină din depozitele mucoasei și creșterea activității histaminoformatoare a mucoasei, histamina, la rîndul ei, stimulînd secreția de acid,

- creșterea permeabilității capilare și vasodilatație, urmate de plasmexodie în spațiile interstițiale, cu edem al mucoasei și exsudare în lu-

menul gastric, consecințe ale histaminei și poate și a altor substanțe biologice active eliberate în timpul lezării mucoasei,

— sîngerări, de la mici hemoragii superficiale pînă la exsanguinare.

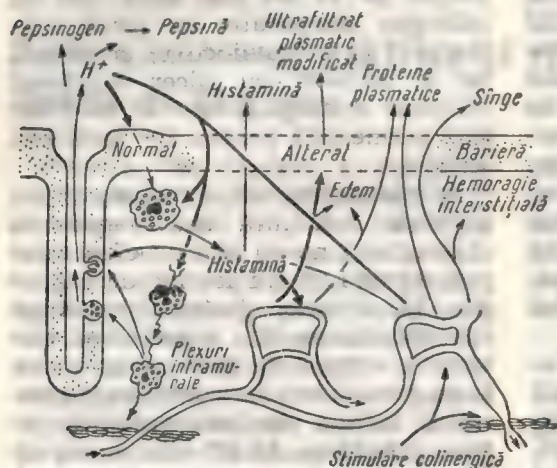


Fig. 52 — Consecințele fiziopatologice ale retro-difuziunii  $H^+$  ca urmare a ruperii barierei mucoasei gastrice (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

## Bariera mucoasei gastrice la $Na^+$ și $K^+$

Prima observație asupra barierei mucoasei gastrice la  $Na^+$  este descrisă în 1940 de Cope. Tot el dovedește că antrul absoarbe de 30 de ori mai mult sodiu față de zona fundică, iar pe unitatea de suprafață secretorie, chiar de 100 ori mai mult, permeabilitatea mucoasei duodenale fiind de asemenea mai mare decît a celei antrale (1a). Se dovedește astfel că mucoasa secretorie este mai puțin permeabilă la  $Na^+$  decît mucoasa nonsecretorie. Influxul de  $Na^+$  descresce în stomacul în plină secreție, precum și prin prezența acidului exogen în lumenul gastric (10). Teorell susține că ionii de hidrogen și de sodiu se schimbă între ei pe baza

unui raport de 1/1, numind acest fenomen „difuziune de schimb”. Studii efectuate în continuare pe stomacuri intacte de om, micul stomac denervat de cîine, precum și pe piese semiizolate de suprafețe glandulare oxintice din stomacul de cîine (10), nu au putut demonstra însă că raportul schimbului între  $Na^+$  și  $H^+$  este de 1/1, difuziunea acestor ioni fiind probabil independentă.

Davenport dovedește că leziunea mucoasei gastrice produce creșterea bidirecțională a mișcării sodiului, fluxul rezultat fiind înspre lumen (6).

Mișcarea  $K^+$ , care este foarte redusă, depinde de concentrația ionului în lumenul gastric. O concentrație aproape de zero în lumenul gastric determină mișcarea  $K^+$  înspre lumen, iar o concentrație mai mare decît cea plasmatică determină mișcarea în afara lumenului. Lezarea barierei produce, ca și în cazul sodiului, creșterea bidirecțională a miș-

cării potasiului, cu flux înspre lumen (3).

## Substanțe care influențează bariera mucoasei gastrice

Bila și taurocolatul de sodiu produc o pierdere crescută de  $H^+$  din micul stomac denervat la cîine. Un studiu mai amănunțit este efectuat de către Ivey și colab. (11), care testează efectele sărurilor biliare asupra fluxului de  $H^+$  în stomacul uman normal, dovedindu-le reproductibilitatea pe acești subiecți. Instilarea sărurilor biliare în stomac produce leziuni ale barierei mucoasei, care au ca urmare o semnificativă pierdere de  $H^+$  și cîștig de  $Na^+$ . Tot Ivey (10) demonstrează că asocierea de atro-



pină i.v. cu săruri biliare produce o pierdere și mai semnificativă a  $H^+$ . Acțiunea sărurilor biliare asupra barierei mucoasei gastrice este importantă patogenetic, deoarece în stomacul bolnavilor cu ulcer gastric are loc un reflux biliar crescut (3, 7).

Irigarea mucoasei gastrice cu etanol 30% rupe bariera mucoasei, crescând retrodifuziunea, totodată producând și o pierdere plasmatică înspres lumen (8).

Irigarea repetată a mucoasei cu o soluție diluată de venin de cobră (10) are același efect asupra mucoasei, producând pierderi plasmatice intragastrice.

Experiențe extinse de-alungul unei perioade de 4 ani permit lui Davenport să constate că digitonina, acidul acetic, ureea, acidul salicilic etc. aplicate local rup bariera mucoasei gastrice, iar soluțiile de albuș de ou, proteine din lapte, fragmente de gluten, tripsina, ureaza sau papaina, nu produc pierderi de plasmă (9, 7, 3, 5).

Indometacina produce ulcere gastrice și hiposecreție la om prin lezarea barierei mucoasei gastrice, care nu revine la normal nici după 6 săptămâni de tratament, iar leziunile produse nu se datorează contactului substanței cu mucoasa gastrică (1). La bolnavii cu poliartrită cronică evolutivă, cărora li s-au administrat aspirină și Prednison, ruperea barierei mucoase gastrice prin aceste substanțe crește incidența ulcerului gastro-duodenal la 28%.

Serotonina, administrată repetat la animale, rupe bariera mucoasei gastrice și scade secreția gastrică acidă, fiind considerată ca unul din agenții etiologici ai ulcerului de stress la om (14). Acizii grași cu lanț scurt (acidul acetic, propionic) (3), soluțiile hipertionice de glucoză, zaharoză și uree (7), eugenolul (2), fosfolipaza (9), prometazina, tiocianatul, BAL (8), sucii pancreatici (17) au probabil

de asemenea un rol în distrugerea barierei mucoasei gastrice. Dintre substanțele care nu afectează bariera ar fi: gastrina (17) carbonoxolona (11), fenilbutazona, cofeina.

Nu s-a putut demonstra încă o creștere a debitului de pepsină după alterarea mucoasei gastrice cu acid taurocolic și încă nedemonstrată a rămas încercarea de a asocia alterarea barierei mucoasei gastrice normale cu nicotină. De altfel, administrarea i.v. de nicotină nu alterează permeabilitatea mucoasei gastrice la cîine (12).

### Bariera mucoasei gastrice și implicațiile ei în patogenia și terapia gastritelor și a ulcerului

De cînd Davenport (7) a arătat că retrodifuziunea  $H^+$  în mucoasa gastrică poate produce leziuni ale mucoasei și capilarelor, patogenia leziunilor mucoasei gastrice poate fi mai ușor înțeleasă. Cum sărurile biliare, alcoolul, aspirina etc. cresc retrodifuziunea  $H^+$ , acești factori ar putea constitui momente patogenetice deosebite ale ulcerului gastric.

Recent, s-a demonstrat (16) că gastrita atrofică produsă experimental la animale este responsabilă de retrodifuziunea  $H^+$ , iar bolnavii cu ulcer gastric prezintă frecvent zone atrofice ale mucoasei gastrice care sînt expuse digestiei peptice.

Hiposecreția de acid la bolnavii cu ulcer gastric, cancer gastric, gastrită atrofică, anemie pernicioasă pare a fi datorată, fie unei combinații cuprinzînd un număr redus de celule parietale, fie unei retrodifuziuni acide crescute printr-o mucoasă anormală, adesea atrofică (10).

S-a sugerat că la unele persoane altfel normale, din motive încă necunoscute, bariera mucoasă este slă-



bă și de aceea se poate rupe cu ocazia unor traumatisme sau a unei infecții severe.

Semnificativă pare abordarea terapeutică nouă realizată pe baza conceptului barierei. Sub acest aspect este important să se găsească un agent care „restrânge” bariera, terapia antiacidă convențională nedovedindu-se statistic că ar vindeca ulcerele gastrice (10). Pentru realizarea acestei vindecări ar fi nevoie de o neutralizare completă pînă la pH 7, deoarece chiar cantități mici de acid din lumen pot retrodifuză rapid în mucoasă printr-o barieră anormală, permițînd „scurgeri” la un nivel anormal. Numai menținerea constantă a unui pH alcalin ar evita retrodifuziunea  $H^+$  prin mucoasa lezată, dar aceasta ar necesita o alcalinizare continuă cu cantități mari de antiacizi pe bază, în primul rînd, de bicarbonat de sodiu în infuzie intragastrică. De aceea, apare ca profund greșită indicația de a folosi prafurile alcaline în doze de 3 ori 1 vîrf

de cuțit pe zi, sau indicația unei terapii cu acid clorhidric (Acidopeps etc.) la bolnavii cu gastrită hipo- sau chiar așa-zisă „anaacidă”. Eroarea este confirmată de altfel de mult și de practică, care demonstrează ameliorarea acestor bolnavi cu o terapie cu pansamente și alcalinizante.

Apare logică o terapie care să asigure o neutralizare continuă și de durată a secreției gastrice acide, sau o terapie care să producă o anaciditate constantă și prelungită prin inhibiția intracelulară a producerii de  $H^+$  (15), evitîndu-se astfel retrodifuziunea acestora și asigurînd condiții rapide de regenerare celulară și de închidere a nișei ulcerose. Asemenea condiții de anaciditate constante și prelungite sînt realizate de inhibitorii anhidrazei carbonice, care împiedică formarea  $H^+$  încă în faza lor intracelulară (15). De altfel, chiar succesul terapiei chirurgicale este deplin numai în măsura în care realizează aceste condiții de anaciditate gastrică.

### Bibliografie selectivă

1. COHEN M. M., SILEN W. — *Surgical forum, Gastric Physiol. Surg.*, 1973, 313—315.
- 1a. COPE O., COHN W. E., BRENNER A. G. jr. — *J. Clin. Invest.* 1943, 22, 103.
2. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 245.
3. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1964, 47, 142.
4. DAVENPORT H. W. — *Gut*, 1965, 6, 513.
5. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1965, 49, 189.
6. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 175.
7. DAVENPORT H. W. — *Physiology of the digestive tract*, Year Book Medical Publisher, Inc., Chicago, 1966.
8. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 870.
9. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 505.
10. IVEY I., KEVIN — *Acta Hepatogastroenterol.*, 1973, 20, 524.
11. IVEY K. I., GRAY C. — *Gastroenterology*, 1973, 64, 1101.
12. KONTUREK S. J., SOLOMON T. E., MCCREIGHT W. G., JOHNSON L. B., JACOBSEN E. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 1098.
13. LINDER A. E., COHEN N., DREILING D. A., JANOWITZ H. D. — *Clin. Sci.*, 1963, 25, 195.
14. OZDENIR I. A., ZIMMERMAN B. — *Surg. Forum, Gastric physiol. Surg.*, 1973, 319—321.
15. PUȘCĂȘ I., PĂUN R., URSEA N., DINGA C. — Inhibidores de la anhidrase carbonica en el tratamiento de la ulcera gastroduodenal, Al XIV-lea Congres Panamericano de Gastroenterologie, Venezuela-Caracas 23—28 XI 1975.
16. RITCHIE W. P. jr., BUTLER B., DELANEY J. P. — *Surg. Forum, Physiol. surg.*, 1973, 330—333.
17. RUDICK I., CHAPMAN I. L., WERTHER I. L. și colab. — *Clin. Res.*, 1970, 16, 388.
18. TEORELL T. — *Scand. Arch. Physiol.* 1933, 66, 225.



## Motricitatea gastrică

Motricitatea gastrică asigură 3 funcții principale și anume: acomodarea la volumul alimentelor ingerate în timpul meselor, amestecul alimentelor cu suc gastric și evacuarea lentă, fracționată, a conținutului gastric modificat fizic, parțial și chimic, în duoden, într-un ritm care să permită desfășurarea normală a proceselor de digestie și absorbție. Aceste funcții sînt rezultatul activității musculaturii netede din pereții stomacului, controlată de mecanisme neurovegetative și umorale, intrinseci și extrinseci, declanșate și influențate permanent de volumul și compoziția chimică a alimentelor ingerate.

Funcțiile motorii ale stomacului au fost studiate, atât experimental cît și pe om, prin metode din ce în ce mai perfecționate (manometrice, radiologice, electrofiziologice etc.). Aceste studii au precizat că din punct de vedere motor, stomacul trebuie împărțit în două zone, avînd funcții și activitate motorie diferită: partea proximală, constituită din fundus și o parte din corp, cu rol de rezervor alimentar și partea distală, constituită din restul corpului gastric și regiunea antropilorică cu rol în amestecul alimentelor cu suc gastric și evacuarea fracționată în duoden. Activitatea acestor părți, de altfel perfect coordonată, este diferită în condiții de vacuitate gastrică și după ingestia de alimente.

### Fenomene mecanice și electrice

Stomacul gol este aproape lipsit de contractilitate și are un tonus care asigură o presiune intragastrică de 8—10 cm apă, mai ridicată la nivelul părții proximale. Introducerea unor mici balonașe cu aer în corpul

gastric nu înregistrează decît variații presionale sincrone cu respirația, iar presiunea în partea proximală a stomacului este egală cu cea intra-abdominală. În schimb, în antru, cu toate că stomacul este gol și subiectul nu resimte senzația de foame, activitatea contractilă lipsește doar aproximativ 60% din timpul de înregistrare, în rest existînd o activitate motorie constituită în 25% din timp din unde tip I, 15% din unde tip II și, în mai puțin de 1%, din unde tip III.

Caracteristicile acestor 3 tipuri de unde gastrice de contracție sînt următoarele (Carlson) (fig. 53):

— Undele tip I survin cînd tonusul gastric este scăzut, constau într-o contracție unică, superficială, cu durată de aproximativ 20 secunde, separată de contracția următoare printr-un interval de timp variabil

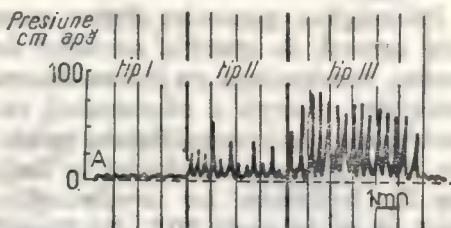


Fig. 53 — Undele gastrice înregistrate manometric la om. Undele tip I nu au acțiune propulsivă importantă, undele tip II corespund contracțiilor puternice și propulsive, ambele tipuri de unde au o rată identică de 3/minut. Undele tip III constau în creșteri ale presiunii bazale pe care se suprapun ritmic unde tip (reprodusă după Code C. 1968).

între 0,5 și 3—5 secunde și produc o creștere a presiunii intragastrice de aproximativ 5 cm de apă. Aceste contracții apar ritmic sau neritmic și reprezintă tipul de contracții de „frământare” a conținutului gastric.

— Undele tip II — contracțiile peristaltice — apar atunci când tonusul gastric este ridicat, sînt fie ritmice, avînd durată de 20 secunde fără pauză între ele, fie neritmice cu durată variabilă între 12 și 25 secunde și produc obișnuit creșteri ale presiunii intragastrice cuprinse între 10 și 50 cm de apă, dar uneori se ating și valori de 100 cm. La nivelul antrului aceste contracții realizează gradiente presionale suficiente pentru a provoca evacuarea conținutului gastric în duoden.

— Undele tip III, prezente la sfîrșitul perioadei de activitate motorie gastrică, sînt urmate de o perioadă de inactivitate, realizează un tetanos incomplet, contracțiile rare au durată de 1—5 minute și produc creșteri ale presiunii bazale mai mici de 10—15 cm de apă pe care se suprapun unde ritmice tip II. Undele tip III produc deci modificări ale tonusului sau diminuarea lumenului gastric (2).

Prelungirea perioadei dintre mese este urmată de apariția senzației de foame, concomitent cu intensificarea activității motorii a stomacului, caracterizată prin amplificarea undelor tip I, care se transformă în unde tip II, frecvența lor crește ajungînd să ocupe peste 50% din timpul de înregistrare. Între unde se poate ca stomacul să nu se relaxeze complet și presiunea bazală să crească timp de 1—2 minute, după care survine o relaxare, pînă la apariția unui nou ciclu de contracții puternice. Înregistrările efectuate cu metode perfecționate nu permit descrierea unui tip special de contracții legate de senzația de foame, iar contracțiile puternice ale stomacului gol, cu durată de aproximativ 30 sec, denumite de Cannon „contracții de foame“, sînt fie declanșate de prezența ba-

lonului înregistrator, fie rezultatul suprapunerii mai multor unde succesive tip II (11).

### Umplerea stomacului

Umplerea stomacului în timpul mesei se face într-o anumită secvență, primele boluri alimentare se opresc pe marea curbură, în corpul și fundusul gastric, iar următoarele se depun în straturi concentrice, din ce în ce mai apropiate de mica curbură.

Fragmentele alimentare solide rămîn în corpul stomacului, fragmentele mai voluminoase ajung în antru și sînt retropulsate datorită peristaltismului antral, iar fragmentele mai mici sînt sfărîmate progresiv consecutiv contracțiilor antrului terminal. Lichidele ingerate se scurg de-a lungul micii curbură (*Magenstrasse*) spre pilor, alunecînd în jurul fragmentelor solide, iar sucii gastric pătrunde cu ușurință în masa alimentară în special în zona antrală ca urmare a mișcărilor de frămîntare.

Ingestia de alimente determină procese motorii diferite în partea proximală și în cea distală a stomacului.

În partea proximală ajungerea succesivă a bolurilor alimentare determină relaxarea adaptativă, caracterizată prin diminuarea activă și progresivă a tonusului musculaturii fundusului și corpului gastric, acomodînd conținătorul la conținut. Deoarece această relaxare adaptativă are loc cu fiecare înghițitură de hrană, volumul gastric poate crește mult fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice; de exemplu, ingestia a 225 ml apă sau distensia gastrică cu 1,6 l aer măresc presiunea intragastrică doar cu 3 și, respectiv, 13 cm apă.

Activitatea contractilă a părții proximale a stomacului este slabă, fiind



reprezentată în 80% din timpul de înregistrare de variații lente ale tonusului (unde tip III), cu durată de un minut sau mai mult și amplitudine redusă (sub 5 cm apă), de aceea lipsesc și mișcările peristaltice. Dovada activității motorii minime a părții proximale a stomacului este amestecul slab al alimentelor ingerate, care tind să rămână stratificate, în ordinea ajungerii lor în stomac, timp de o oră și chiar mai mult.

În partea distală, de îndată ce s-au închis sfincterele eso-gastric și piloric, începe o intensă activitate peristaltică. Conracțiile peristaltice care, în funcție de forța lor, aparțin tipului I sau II, apar la mijlocul părții verticale a stomacului ca niște contracții circulare ușoare, vizibile sub forma unor dințături ale profilului gastric și se deplasează spre joncțiunea gastro-duodenală. Aceste contracții apar ritmic, la om cu o frecvență maximală de 3—5 pe mi-

ge la antru, altele însă se propagă de-a lungul antrului sub forma unor inele de contracție avînd o lățime de 1—2 cm și, ajunse în apropierea pilorului, determină o contracție a antrului terminal atît de puternică încît obliterează lumenul canalului piloric. Conținutul gastric este împins înaintea undei de contracție și, ca urmare, o parte din el trece în duoden. Dar viteza undei peristaltice crescînd cu o rată mai mare decît mișcarea conținutului gastric, după ce unda contractilă a depășit conținutul, cea mai mare parte a acestuia refluează în corpul stomacului. Grație acestei retropulsii se realizează amestecul alimentelor cu sucul gastric și reducerea mecanică a dimensiunilor particulelor solide alimentare, contribuind la formarea chimului, un amestec mai mult sau mai puțin lichid, în care particulele solide ingerate se află sub formă de suspensie. Datorită acestei acțiuni undele pe-

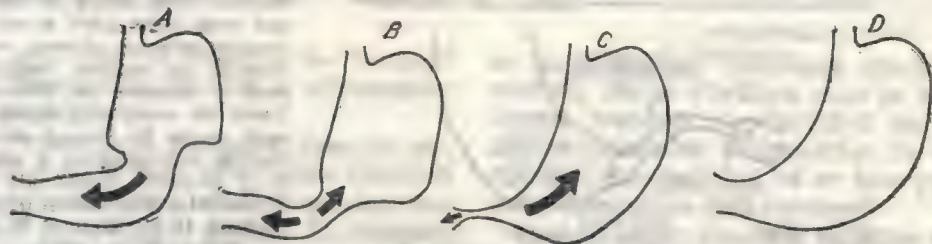


Fig. 54 — Reprezentare schematică a efectelor peristaltismului gastric asupra conținutului intraluminal. A. Contracția începe la mijlocul stomacului și împinge conținutul spre duoden. B. Pe măsură ce crește forța și viteza contracției o parte din conținut trece în duoden și altă parte revine spre corpul stomacului. C. Forța de contracție și rapiditatea ei sînt suficiente pentru a produce închiderea rapidă și aproape completă a antrului distal, o mică parte din conținut este împinsă în duoden, cea mai mare parte revine în stomac. D. Între contracții nu se produc mișcări importante ale conținutului gastric (reprodusă după Weisbrodt N. W., 1977).

nut, mai profunde și mai rapide pe măsura apropierii de joncțiune, se deplasează mai repede pe marea curbura comparativ cu mica curbura, viteza medie fiind de 1 cm/sec și au durată de 2—20 sec. Unele din aceste unde se epuizează înainte de a ajun-

ristaltice mai sînt denumite unde de amestecare (fig. 54).

Înregistrările manometrice au arătat că atunci cînd undele peristaltice se apropie de pilor, presiunea în antru crește la 15—30 cm apă, simultan crescînd și presiunea intrabulbară,

astfel încât creșterea maximă de presiune este atinsă simultan de o parte și de cealaltă a pilorului, care se menține închis. Studiile manometrice și radioscopice combinate au precizat că trecerea conținutului gastric

în care presiunea antrală depășește mult pe cea duodenală și rezistența pilorică a crescut (perioada B) (fig. 55).

Opinia actuală este că evacuarea gastrică nu depinde de starea de con-

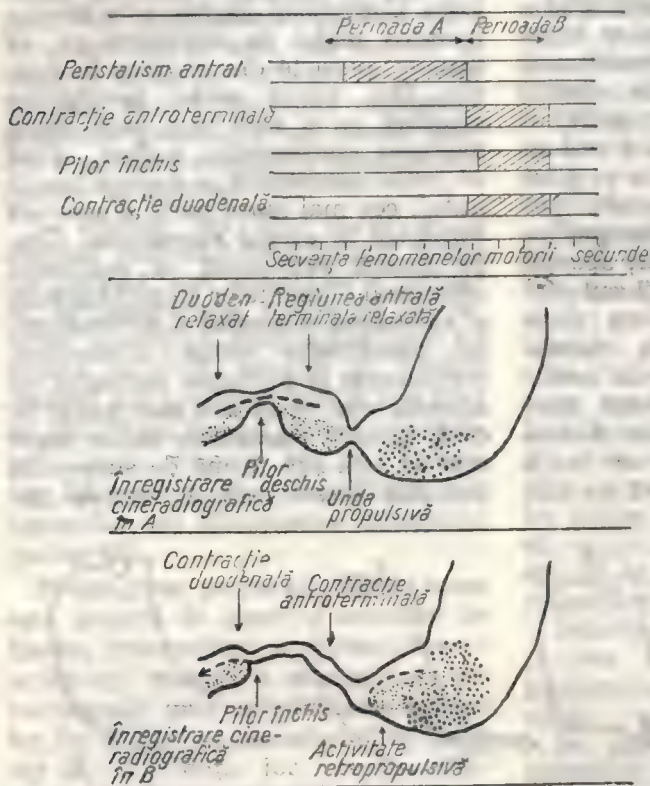


Fig. 55 — Observarea cine-radiografică a ciclului fenomenelor motorii în regiunea antroduodenală, consecutiv trecerii unei unde propulsive tip II (înregistrare la ciine). Perioada A: apariția unei unde peristaltice propulsive antrale, care împinge înaintea ei o parte din conținutul gastric; gradientul de presiune gastroduodenal (5/2,5 cm apă) asigură evacuarea în duoden cît timp este deschis pilorul. Perioada B: cînd unda propulsivă ajunge în antrul terminal, fiind foarte puternică și întinsă, urcă gradientul presional la 25—40 cm apă, permițînd ejecția unei fracțiuni suplimentare din conținutul gastric. Pilorul fiind închis în timpul unei bune părți a contracției antrale, chimul refluxează în stomac, asigurînd o mișcare de brasaj. Unda de contracție duodenală apare în timpul contracției antropilorice și asigură propulsia duodenală a alimentelor (reprodusă după Carlson H. C., Code C. F. și Nelson R. A., 1966).

în duoden începe pe măsură ce unda peristaltică se apropie de pilor, înainte însă de a se înregistra vreo creștere a presiunii antrale și continuă la începutul acestei creșteri, încetînd apoi în timpul creșterii ascendente a presiunii bulbare, ca urmare a contracției sfincterului piloric. Există deci două faze distincte, dar în continuare, în timpul cărora conținutul gastric este evacuat în duoden: una în timpul căreia acționează presiunea bazală, iar rezistența pilorului este scăzută (perioada A) și cealaltă

tracție a pilorului, cum se credea înainte, ci de activitatea perfect coordonată a unui complex funcțional constituit de antru, pilor și bulbul duodenal. Închiderea sau deschiderea pilorului sînt rezultatul activității motorii a antrului și, respectiv, a mecanismelor nervoase și umorale duodenale declanșate de ajungerea chimului acid în contact cu mucoasa bulbară. Rolul pilorului apare a fi mai important în împiedicarea refluxului biliar în stomac, deoarece în timpul contracției peristaltice pilorul



se menține contractat mai mult timp decât bulbul duodenal.

Prin repetarea deschiderii ritmice a pilorului de aproximativ 3 ori pe minut, stomacul se evacuează progresiv în timp de 2—8 ore, în medie

parțiale care, apărute în anumite celule ale stratului muscular longitudinal, se propagă cu ușurință de la o celulă la alta grație nexusurilor — zone de contact intim între membranele unor celule musculare adiacen-

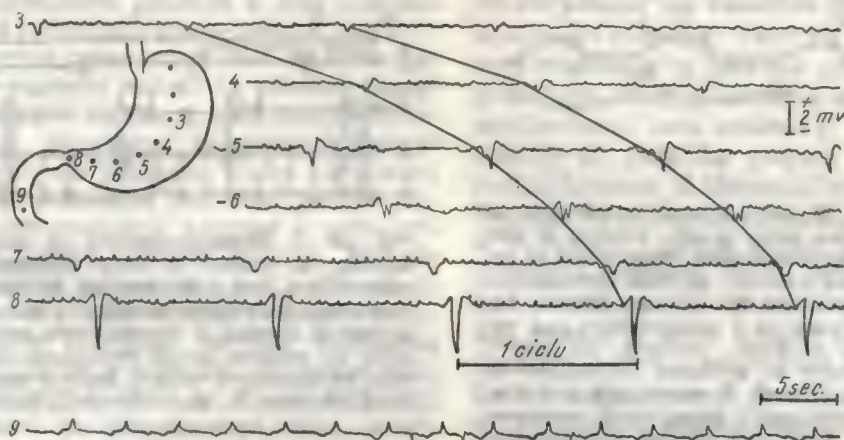


Fig. 56 — Propagarea caudală a undelor lente gastrice la câine în inanție. Viteza crește pe măsură ce se apropie de pilor. Frecvența undelor lente în duoden este mai lentă (după Code C. F., Szurszewski J. H., Kelley K. A., Smith I. B., 1966).

3—4 $\frac{1}{2}$  ore, în funcție de volumul și compoziția chimică a alimentelor ingerate.

Fenomenele mecanice descrise anterior au la bază activitatea electrică spontană a unor celule musculare nede din peretele gastric. În apropierea mijlocului părții verticale a stomacului, în vecinătatea mării curburi, anumite celule din stratul muscular longitudinal prezintă depolarizări și repolarizări spontane, ca urmare a variațiilor ritmice ale potențialului lor membranar, datorită intrării  $\text{Na}^+$  în celule. Rata descărcărilor acestor celule este mai rapidă decât a celor din alte regiuni ale stomacului, de aceea ele comportă ca un *pacemaker* și impun rata descărcărilor lor, la fel ca și *pacemaker*-ul cardiac. Această activitate, denumită ritm electric bazal (*Basic Electrical Rhythm* — BER) generează undele lente, depolarizări

te și puncte de rezistență electrică minimă. Nu se știe încă cum se realizează trecerea depolarizării de la stratul muscular longitudinal la cel circular, dar probabil că se face prin punți musculare (11).

Undele lente, generate de către celulele *pacemaker*, la om cu o rată de 3—5 pe minut, se propagă sub forma unor mișcări circulare concentrice în spre jonțiunea gastroduodenală, cu viteză crescută (0,5 până la 4 cm/sec) (fig. 56). Fiecare undă lentă este constituită dintr-o fază inițială rapidă (1—2 sec), trifazică, cu aceeași formă într-o anumită regiune gastrică, urmată de o fază lentă în platou (fig. 57), având amplitudine variabilă, dar în creștere progresivă în spre antru. Undele lente gastrice au origine miogenică și persistă după denervare anatomică sau farmacologică a stomacului. Cu

toate acestea, vagotomia bilaterală dezorganizează rata descărcării și propagarea acestor unde, iar gastrina mărește frecvența, dar nu influențează aparent propagarea lor prin musculatura gastrică.

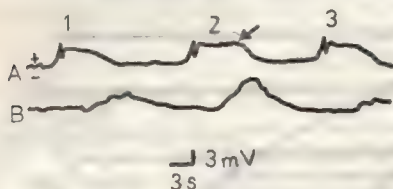


Fig. 57 — Aspectul morfologic al undelor lente la om. Traseul A este o electromiogramă înregistrată în regiunea antrală, pe cale seroasă, cu un electrod monopolar. Undele înregistrate cu 2 componente: una rapidă, trifazică, cealaltă un platou pe care se grefează potențiale de vîrf. Traseul B reprezintă activitatea contractilă înregistrată manometric, fiind net efectul potențialelor de vîrf (reprodusă după Monges H. și Salducci J. L., 1973).

Pe platoul unei lente, în momentul depolarizării maxime, apare uneori o salvă de potențiale de acțiune (*spike bursts*), o depolarizare suplimentară brutală, datorită creșterii intrării  $\text{Ca}^{2+}$  în celulele musculare. Nu toate undele lente se însoțesc de potențiale de acțiune, dar acestea nu pot surveni decît pe fondul undelor lente. Potențialele de acțiune se transmit de la o celulă la alta și provoacă o întărire a activității contracțiilor, vizibilă numai la nivelul antrului.

Înregistrarea simultană a modificărilor mecanice și electrice a arătat că undele lente nu provoacă contracții gastrice, acestea aparînd doar ca urmare a potențialelor de acțiune. Undele lente determină însă frecvența, viteza și direcția mișcărilor peristaltice antrale, iar intensitatea potențialelor de acțiune influențează forța activității contracțiilor gastrice.

Prin stratul muscular longitudinal undele lente străbat joncțiunea gastroduodenală asigurînd coordonarea activității motorii a antrului cu cea duodenală. Deoarece ritmul electric bazal al stomacului este mult mai

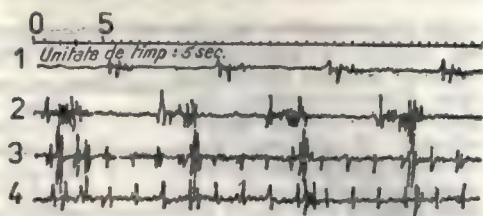


Fig. 58 — Electromiogramă la cîine. 1. fundus; 2. antru; 3. bulb duodenal; 4. porțiunea a II-a a duodenului. Se remarcă diferența frecvenței undelor lente între stomac și duoden și transmiterea potențialelor de acțiune de la stomac la duoden cînd se suprapun undele lente (reprodusă după Monges H. și Salducci J. L., 1973).

lent (3 cicli/min) comparativ cu cel duodenal (13 cicli/min.) potențialele de acțiune gastrice se transmit numai cînd se suprapun pe o undă lentă duodenală și declanșează o contracție duodenală cu efect propulsiv, pilorul fiind închis (fig. 58).

### Evacuarea stomacului

Evacuarea stomacului, astfel reglată încît să permită digestia și absorbția optimă a alimentelor, este rezultatul corelațiilor dintre undele peristaltice gastrice și rezistența pilorului, undele peristaltice puternice ajunse în regiunea antrală deschizînd pilorul și evacuînd în duoden mici porțiuni din conținutul gastric. Regiunea antropilorică acționează ca o „pompă“, activitatea ei fiind controlată atît de factori gastrici cu efect stimulator sau inhibitor, cît și de factori duodenali, care acționează reflex și umoral, exercitînd de asemenea atît efecte stimulative cît și inhibitoare. Concomitent cu intensi-



ficarea pompei antropilorice crește progresiv tonusul fundusului și părții verticale a stomacului, împingând puternic alimentele în regiunea antrală și ajutând astfel la evacuarea conținutului gastric.

Evacuarea gastrică a fost studiată mai recent sub gama-camere, sau prin digestia prânzurilor test. Metoda gama-camerei constă în studiul dispariției din stomac a unui trasor radioactiv încorporat în prânzul ingerat (săruri de tehneciu, iridiu sau crom) și se utilizează mai ales pentru studierea evacuării gastrice a prânzurilor lichide (diverse soluții). Metoda digestiei prânzurilor test, utilizată în special pentru studiul evacuării prânzurilor compuse, permite evaluarea cantitativă a evacuării diversilor constituenți ai prânzului. Tehnica de bază constă în introducerea unei sonde pînă în stomac, după care pacientul ingeră un prânz test (sub formă lichidă sau mărunțit fin), în care se găsește dizolvată o substanță marker — polietilenglicolul — care nu se digeră și nici nu se absoarbe și care servește pentru determinarea variațiilor volumului de apă al prânzului și ale concentrației diversilor constituenți alimentari. Mai recent s-a introdus și un marker liposolubil (gliceroltrietier sau  $\beta$ -sitosterol), astfel devenind posibilă urmărirea atât a alimentelor hidrosolubile cît și a celor liposolubile. Determinarea diferenței dintre debitele diversilor constituenți alimentari la două niveluri permite obținerea de informații cantitative asupra proceselor de digestie, secreție și absorbție care au avut loc. Prin utilizarea acestor metode, s-a ajuns la concluzia că rata evacuării conținutului gastric depinde de volumul, presiunea osmotică și compoziția chimică a prânzului ingerat, fiind diferită în cazul unor soluții simple sau al unor prânzuri compuse (1).

Stomacul plin are forma unui cilindru așezat deasupra unui con. Presiunea transmurală ( $P$ ), în cazul cilindrului și al conului, este egală cu tensiunea în perete ( $T$ ) împărțită la rază ( $R$ ), de unde  $T = P \times R$ . Raza este proporțională cu rădăcina pătrată a volumului conținut:  $T = P \times \sqrt{V}$ . Deoarece tensiunea în pereții stomacului este forța determinantă a evacuării conținutului, rata evacuării va fi în funcție de rădăcina pătrată a volumului interior al stomacului (5, 10). Din fig. 59 reiese că rădăcina pătrată a volumului gastric scade liniar cu creșterea timpului de la administrarea prânzului (8). Studiul evacuării din stomac a unor soluții simple a furnizat curbe exponențiale în funcție de timp, timpul de înjumătățire al volumului gastric depinzînd de natura substanței în soluție. Astfel dacă se ingeră 500 ml. soluție salină, în primele 10 minute se elimină jumătate din soluție (250 ml), în următoarele 10 minute se elimină încă ju-

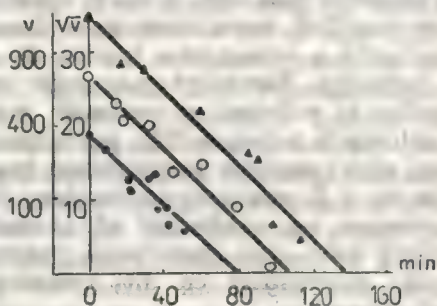


Fig. 59 — Evacuarea gastrică a 3 volume lichidiene (1250, 750 și 330 ml). Se constată relațiile liniare dintre timp și rădăcina patrată a volumului restant (reprodusă după Hopkins A., 1966).

mătate din ceea ce rămăsese (125 ml), volumul conținutului gastric scăzînd apoi exponențial pînă la evacuarea completă. În realitate problema este mai complicată, deoarece anumite proprietăți fizico-chimice ale soluției

ingerate (osmolaritate, aciditate, prezența de glucide sau lipide etc.) pot influența rata evacuării gastrice prin acțiuni asupra receptorilor duodenali. În general, soluțiile simple se evacuează din stomac în aproximativ o oră, în timp ce prânzurile compuse necesită un timp mai îndelungat (1).

Studiul evacuării din stomac a unor prânzuri complexe pe bază de biftec, constituite dintr-o fază solidă și una lichidă, a arătat că lichidele se evacuează mai rapid decât solidele. Astfel, dacă substanțele solide reprezintă inițial 30% din conținutul gastric, în prima oră bolurile alimentare care străbat pilorul conțin doar 10% substanțe solide, în ora a doua 15% și în a treia 20%. Deci, activitatea pilorică realizează o triere a conținutului lichid și solid al alimentelor ingerate, eliminându-se cu predilecție lichidele, cel puțin la începutul evacuării gastrice. Prin ingerarea de particule de diverse dimensiuni s-a demonstrat că, cu cât dimensiunile lor erau mai mari, cu atât se eliminau mai lent. Această constatare justifică necesitatea unei bune masticații a alimentelor înainte de a fi înghițite. Rămânând mai mult în stomac și suferind o perioadă mai îndelungată acțiunea HCl, particulele mari sînt progresiv fragmentate, înainte de a fi evacuate în duoden; de asemenea s-a evidențiat că această treiere este mai importantă pentru lipide comparativ cu alți constituenți alimentari.

S-a emis ipoteza (10) că evacuarea gastrică este controlată de către receptorii duodenali, care asigură pe un anumit interval de timp ajungerea în intestin a unei cantități de alimente reprezentînd o sarcină egală de energie (exprimată în calorii) (fig. 60). Ca urmare, o emulsie de 4 g lipide (36 Kcal) se va evacua în același timp cu o soluție conținînd 9 g glucide sau proteine (36 Kcal);

de asemenea o emulsie de trigliceride se vor evacua în același ritm cu o soluție izocalorică de acid oleic; un gram de amidon în același timp cu un gram de glucoză și un gram de caseină similar cu un gram din

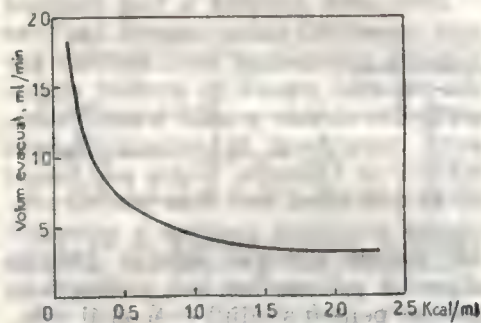


Fig. 60 — Rata evacuării gastrice a unui prinz lichid în funcție de conținutul nutrițional (reprodusă după Hunt J. N. și Stubbs D. F., 1975).

aminoacizii săi constituenți, deoarece hidroliza tuturor acestor molecule mari este extrem de rapidă în duoden. Din cauză că lipidele conțin cele mai multe calorii, mesele bogate în lipide pot rămîne în stomac pînă la 20 de ore. Micul dejun cu multe grăsimi se evacuează din stomac în 6 ore, iar un prinz mai slab are nevoie de numai 4 ore. Conform acestei ipoteze determinantii evacuării gastrice ar fi, pe de o parte, energia chimică a prinzului ingerat în Kcal/ml (K) și, pe de altă parte, volumul inițial al prinzului (V). S-a propus și o formulă, pe baza căreia se poate calcula timpul de înjumătățire, ( $T_{1/2}$ ) al oricărui prinz (10).

$$T_{1/2} = V (0,18 - 0,167 e^{-K})$$

Evacuarea gastrică este modificată de variațiile presiunii osmotice a lichidului care pătrunde în duoden, hiper- sau hipotonia lichidului determinînd retracția sau umflarea unor



celule situate în submucoasă și ale căror modificări de volum ar influența reflex rata evacuării. Dovada că aceste reflexe entero-gastrice se realizează pe cale vagală este adusă de constatarea abolirii lor după vago-

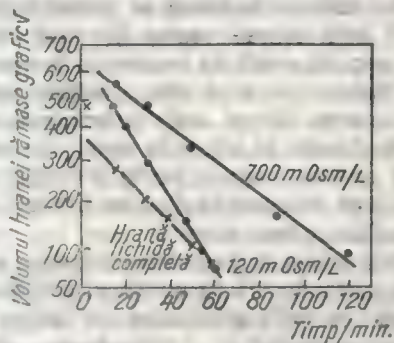


Fig. 61 — Rata evacuării gastrice a unor prinzuri lichide având presiunea osmotică diferită (reprodusă după Hopkins A., 1966).

tomie. În fig. 61 se prezintă comparativ rata evacuării a două prinzuri lichide având presiuni osmotice diferite. Fiecare prinz conținea 15 g pectină citrică în 750 ml apă, într-unul s-au adăugat 35 g sucroză/l scăzând punctul crioscopic până la o valoare egală cu cea a unei soluții cu presiune osmotică de 120 mOsm/l, iar celuilalt prinz i s-au adăugat 200 g sucroză/l, ajungând la un punct crioscopic echivalent cu o presiune osmotică de 700 mOsm/l. Hrana lichidă completă a fost constituită dintr-un amestec de lapte, smântână și zahăr (grăsime 40%, proteine 15% și glucide 45%), având o valoare calorică de 1,28 cal/ml. Se constată că lichidul cu presiunea osmotică mai mare se evacuează mai lent, necesitând, la un volum egal, un interval de 2 ori mai lung (8). Faptul că în primele 40 de minute s-au evacuat aproximativ 350 ml de lichid, indiferent de presiunea osmotică, dovedește că evacuarea este încetinită,

dar nu oprită, de presiunea osmotică ridicată a conținutului gastric.

Constatări asemănătoare au fost făcute și după modificarea presiunii osmotice a conținutului gastric prin NaCl. În aceste condiții, evacuarea maximă are loc când presiunea osmotică a lichidului gastric este de 200 mOsm/l, peste acest nivel rata evacuării fiind invers proporțională cu conținutul în NaCl. Soluțiile saline mai puțin concentrate, inclusiv apa pură, se evacuează mai lent.

Soluțiile nepenetrante (glucoză, sorbitol, sulfat de sodiu) pe bază osmolară se comportă similar, în timp ce soluțiile de clorură de amoniu, rapid penetrante, nu influențează rata evacuării gastrice. Soluțiile penetrante foarte concentrate (uree, glicerol) încetinesc evacuarea gastrică, dar efectul lor pe osmol este mult mai redus comparativ cu cel al glucozei.

Soluțiile de alcool etilic până la 1720 mOsm (aproximativ 8%) nu au efect asupra osmoreceptorilor duodenali și de aceea vinul se evacuează din stomac la fel ca apa. Băuturile cu un conținut crescut de alcool încetinesc însă evacuarea gastrică. Astfel, ingerarea înainte de masă a 120 ml whisky, având o concentrație de alcool de 50%, provoacă dublarea timpului de evacuare a unui prinz lichid (6). Gustările grase, ingerate adesea concomitent cu ingestia de alcool, încetinesc evacuarea alcoolului în duoden dar, deoarece alcoolul se absoarbe prin mucoasa gastrică, ele diminuează prea puțin efectele băuturilor alcoolice.

Presiunea osmotică a conținutului gastric influențează timpul de evacuare a stomacului prin reflexe declanșante de receptorii duodenali și practic nu are nici o influență directă asupra stomacului. De altfel, adăugarea în timpul digestiei a 1500—1000 ml secreții gastrice izo-

tone tinde să diminueze presiunile osmotice extreme. La începutul digestiei, conținutul gastric, evacuat rapid, își menține presiunea osmotică inițială, dar la 30 de minute după ingerarea unui prânz cu carne a fost diluat de 2—6 ori, iar după 90 de minute cantitățile neevacuate erau diluate de 5—14 ori. Ca urmare, presiunea osmotică finală atinsă de amestecul de alimente și suc gastric variază între 150 și 250 mOsm/l, hipotonia fiind consecința faptului că tamponarea fiecărui  $H^+$  înlătură din soluție o particulă osmotic activă (6).

Aciditatea lichidului evacuat în duoden scade de asemenea rata evacuării gastrice. Cercetări efectuate asupra acidității antrale și duodenale în timpul digestiei gastrice, au demonstrat că imediat după ingestie, când conținutul antral este aproape neutru, pH-ul duodenal prezintă flutuații mici și neregulate. Dar pH-ul conținutului gastric începe să scadă progresiv, după 20 de minute de la ingestia unui prânz cu carne pH-ul chimului antral variind între 3,4 și 2,5, iar după o oră ajungând sub 2,

două a duodenului variază între 7,8 și 5,4 în mai puțin de 10% din timp pH-ul fiind sub 3 (13), (fig. 62).

Cantitatea de acid pătrunsă în duoden este produsul dintre acidul secretat și volumul evacuat. La bolnavii cu ulcer duodenal se secretă mai mult acid și evacuarea gastrică este mai rapidă decât la martori, de aceea cantitatea de acid din duoden este mai mare. Totuși, atât la bolnavii cu ulcer duodenal cât și la martorii normali cea mai mare parte a chimului care este evacuat în duoden are pH-ul 3 sau chiar mai mult.

Rata evacuării gastrice nu este determinată de pH-ul conținutului duodenal, ci de capacitatea de neutralizare a acidului, pătrunderea chimului acid în duoden stimulând secrețiile pancreatice, biliare și duodenale, care prin conținutul lor în valențe bazice neutralizează acidul. În condiții fiziologice se ajunge la o stare de stabilitate când rata evacuării gastrice este determinată de rata neutralizării acidului în duoden.

Prezența unor constituenți în chimul gastric influențează de ase-

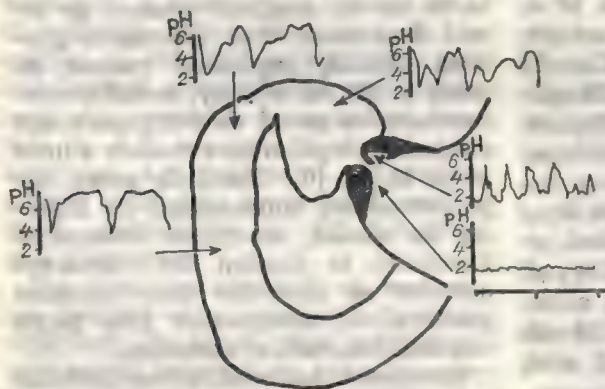


Fig. 62 — pH-ul în antrul gastric și în diverse părți ale duodenului, în perioade tardive ale digestiei gastrice. Variațiile pH-ului la nivelul pilorului și dedesubtul acestuia au loc de 3 ori pe minut, consecutiv contracțiilor antrale (reprodusă după Rhodes J. și Prestwich C. J., 1966).

nivel la care se menține. În acest moment pH-ul în bulbul duodenal prezintă mari variații, deoarece chimul acid se evacuează sacadat din stomac. La subiecții normali pH-ul mediu al conținutului în porțiunea a

menea rata evacuării stomacului. Astfel, glucoza întârzie evacuarea conținutului gastric, atât prin efectul său osmotic menționat înainte, cât și probabil prin eliberarea de GIP, hormon cu acțiune puternic inhibitoare asu-



pra motricității gastrice. Proteinele acționează de asemenea ca inhibitori ai evacuării gastrice, prin modificări ale presiunii osmotice, datorate eliberării aminoacizilor constituenți în cursul digestiei lor. Unii aminoacizi (triptofanul) acționează în mod specific prin eliberarea de gastrină, hormon cu acțiune inhibitoare asupra motricității gastrice; dar în mod paradoxal acest efect nu îl au și aminoacizii care stimulează descărcările de CCK-PZ (fenilalanina, valina, metionina). Rolul inhibitor al lipidelor este cel mai bine dovedit, acțiunea cea mai puternică avînd acidul miristic ( $C^{14}$ ), apoi acidul palmitic ( $C^{16}$ ) și acidul stearic ( $C^{18}$ ). Nu se cunosc nici receptorii și nici mecanismele prin care se realizează acest efect, dar vagotomia bilaterală provoacă abolirea sa completă sau parțială (1).

Distensia intestinală întîrzie evacuarea gastrică, printr-un reflex entero-gastric; durerea și anumite stări psihoafective (anxietatea, resentimentul, ostilitatea) au efect similar.

### Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion*, Gaston Doin, Paris, 1980, p. 25—40.
2. CARLSON H. C., CODE C. F., NELSON R. A. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1966, 11, 155.
3. CODE C. F., CARLSON H. C. — Motor Reactivity of the Stomach. In: „Handbook of Physiology”, Sect. 6 — „Alimentary Canal”, vol. IV — „Motility” (sub red. Code C. F.), American Physiological Society, Washington, 1968, p. 1903—1916.
4. CODE C. F., SZERSZEWSKI J. H., KELLEY K. A., SMITH I. B. — A Concept of Control of Gastrointestinal Motility. In: „Handbook of Physiology”, vol. V — „Alimentary Canal” (sub red. Code C. F.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1968.
5. COOK A. R. — *Gastroenterology*, 1975, 68, 804.
6. DAVENPORT H. W. — *Physiology of the Digestive Tract*, Year Book Medi-

cal Publishers Inc., Chicago, 1977, p. 187—197.

Modificările motricității care intervin în reglarea evacuării gastrice nu sînt încă prea bine cunoscute. Au fost incriminate: modificările activității părții proximale a stomacului, a cărei extensibilitate ar crește sau s-ar micșora, modificările părții caudale a stomacului caracterizate prin creșterea sau diminuarea frecvenței și forței mișcărilor peristaltice, creșteri sau diminuări ale tonusului sfincterului piloric, sau în sfîrșit variații ale acomodării duodenului proximal la efluentul gastric. Probabil că toate aceste mecanisme dețin un rol în reglarea ratei evacuării gastrice.

Corelațiile complexe dintre mulțiplii factori menționați, care declanșează mecanisme complexe de reglare neurocrine, endocrine și paracrine, explică diferențele mari în evacuarea stomacului, ce se realizează într-o oră după un prînz lichid sărac în calorii și în 4—6 ore după un prînz compus bogat în lipide și în calorii.

7. DOZOIS R. G., KELLY K. A., CODE C. F. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 875.
8. HOPKINS A. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1966, 182, 144.
9. HUNT J. N., KNOX M. T. — Regulation of Gastric Emptying. In: „Handbook of Physiology”, Sect. 6 — „Alimentary Canal”, vol. IV — „Motility” (sub red. Code C. F.), American Physiological Society, Washington, 1968, p. 1917—1936.
10. HUNT J. N., STUBBS D. F. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1975, 245, 209.
11. MINAIRE Y., LAMBERT R. — La digestion. In: „Physiologie humaine”, Simep Edition, Paris, 1978, p. 211—239.
12. MONGES H., SELDUCCI J. L. — *Arch. franç. Mal. Appar. dig.*, 1973, 62, 419.
13. RHODES J., PRESTWICH C. J. — *Gut*, 1966, 7, 509.
14. WEISBRODT N. W. — Gastric Motility. In: „Gastrointestinal Physiology” (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 20—27.



## Rolul stomacului în digestie și absorbție

În stomac — segment dilatat al tractului digestiv superior — alimentele se depozitează și, după amestecul cu suc gastric, sînt transformate mecanic, sub influența puternicelor mișcări peristaltice, într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric). Rolurile fundamentale ale stomacului în cadrul proceselor digestive constau în acumularea alimentelor, prelucrarea lor mecanică și mai ales evacuarea lor ritmică în duoden, în măsura posibilităților prelucrării lor de către enzimele intestinale. Funcția digestivă a stomacului este destul de redusă, din cauza importanței inegale a enzimelor sucului gastric, HCl și enzimele gastrice, în special pepsinele, realizînd doar pregătirea alimentelor pentru digestia intestinală. În stomac au loc de asemenea și procese minime de absorbție hidro-electrolitică și a unor substanțe liposolubile.

*Digestia gastrică* afectează în măsură inegală diverșii constituenți alimentari.

Digestia amidonului, începută în cavitatea bucală sub acțiunea amilazei salivare, continuă și în stomac atît timp cît pH-ul conținutului gastric nu a scăzut prea mult. Cercetări efectuate pe subiecți care pot vomita voluntar au demonstrat că la 30—60 minute după ingestia unui prînz compus (150 g carne de vită tocată, 100 g cartofi, 50 g mazăre verde, 10 g unt și 200 ml apă), pH-ul conținutului gastric vomitat era peste 3,4 și amidonul era hidrolizat în oligozaharide în proporție de 35—48%.

Digestia proteinelor este redusă în stomac. Pepsina, acționînd la periferia fragmentelor de carne, le reduce dimensiunile rupînd pereții celulelor musculare și dizolvînd fibrele conjunctive. Dar acțiunea pepsinei începe doar cînd pH-ul conținutului

gastric a scăzut sub 3, moment variabil în funcție de conținutul proteic al rației, de aceea acțiunea enzimei este de scurtă durată și, ca urmare, cea mai mare parte a proteinelor ingerate este evacuată în duoden fără a fi fost atacată de pepsină. Digestia proteinelor *in vitro* a arătat că pepsina scindează fragmente polipeptidice de diverse dimensiuni, dar nu eliberează mai mult de 15% din azotul aminic. Administrarea unui prînz lichid, conținînd albumină serică umană marcată cu iod radioactiv (RISA), a arătat că în eșantioanele de conținut gastric recoltate cu sonda din regiunea pilorică se găsea 85—90 % din substanța administrată, dovedind că cea mai mare parte a digestiei proteinelor se efectuează în intestin.

Digestia lipidelor este de asemenea redusă în stomac. HCl și pepsina desfac emulsiile naturale și artificiale, eliberînd picături mari de grăsimi dificil digerabile, mai ales că și lipaza gastrică (contestată de unii autori) acționează la pH 6—7 și este inactivată în mediu acid. Acțiunea lipazei gastrice scade odată cu creșterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor grași, de aceea hidroliza grăsimilor animale de depozit sau hepatice și a uleiurilor vegetale, în care predomină absolut acizii grași cu lanț lung, este neglijabilă la adult și redusă la copil. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conținutul gastric, iar la om, în poziție verticală, grăsimile emulsionate se evacuează din stomac după ceilalți constituenți ai chimului.

*Absorbția gastrică* este minimă din cauză că celulele mucoasei au o structură inadecvată pentru realizarea acestui proces. Excepție fac apa și anumiți electroliți, precum și unele substanțe liposolubile. Mucoasa gas-



trică este permeabilă bidirecțional pentru apă. Această concluzie a reieșit din cercetările efectuate pe un lot de adulți tineri cărora li s-a introdus în stomac un volum cunoscut de apă (500—750 ml) în care se găsea un colorant care nu se absoarbe (roșu fenol), volumul secrețiilor gastrice fiind apreciat prin dozarea concentrației  $H^+$  și  $Cl^-$  la o oră, iar volumul lichidelor evacuate prin pilor fiind calculat pe baza variațiilor cantitative ale colorantului. În aceste condiții experimentale s-a constatat că rata medie a absorbției apei a fost de 1,5% din conținutul gastric pe oră, existind un gradient osmotic de aproximativ 300 mOsm dinspre lumenul gastric spre sînge. Realizarea unui gradient osmotic similar, dar de sens invers, prin introducerea în stomac a unei soluții hipertone, a avut ca rezultat un flux redus de apă din spre sînge spre lumenul gastric. Transferurile hidrice prin mucoasa gastrică nu se realizează, deci, datorită gradientilor osmotici, de aceea soluțiile hiper- sau hipotone se evacuează din stomac înainte de a fi fost izotonizate.

Substanțele hidrosolubile (glucoză, aminoacizi, uree,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Fe^{2+}$ , gazele etc.) se resorb din stomac în cantități neglijabile.

Substanțele liposolubile difuzează mai ușor prin membranele lipoproteice ale celulelor mucoasei gastrice. Etanolul, substanță hidro- și liposolubilă, se absoarbe rapid din conținutul gastric, rata absorbției sale fiind direct proporțională cu concentrația și nefiind influențată de concentrația HCl sau de prezența altor substanțe în lichidul gastric.

Acizii și bazele organice pot fi hidro- sau liposolubile în funcție de pH-ul mediului. Astfel acizii organici sînt ionizați și hidrosolubili în soluții cu pH superior constantei lor de disociere ( $pK$ ) și sînt neionizați și li-

posolubili în soluții avînd pH inferior  $pK$ . De exemplu acidul acetil-salicilic (aspirina) are  $pK=3,5$  și ca urmare este hidrosolubil și complet ionizat în soluții avînd pH neutru, în timp ce în soluții avînd pH-ul sub 2 peste 95% din molecule se află sub formă neionizată și liposolubilă. În mediul gastric acid aspirina este liposolubilă și, deci, poate difuza în celulele mucoasei, în interiorul cărora pH-ul fiind aproape neutru se va ioniza. În același timp, dispariția moleculelor liposolubile de pe partea internă a membranei celulare împiedică retrodifuziunea și menține un gradient ridicat din spre lumen spre celulele mucoasei. După ce a pătruns în celulele epiteliale de suprafață, aspirina le lezează, stimulează descuamarea lor și mărește foarte mult permeabilitatea mucoasei pentru  $H^+$  și  $Na^+$ . La rîndul lor,  $H^+$  difuzați în mucoasă pot determina hemoragii, efect intensificat de prezența în stomac a alcoolului etilic. Dacă pH-ul conținutului gastric este 1, aspirina se resoarbe la om din stomac în 30 minute în proporție de 50%, în timp ce din soluții neutre resorbția este de numai 10%, iar tamponarea la  $pH=6,5$  face aspirina, complet inofensivă pentru mucoasa gastrică. Acizii grași hidrosolubili cu catenă scurtă (acetic, propionic, butiric) prezenți în conținutul gastric, la pH sub 4 sînt în mare parte neionizați și liposolubili și ca urmare difuzează rapid prin membranele lipoproteice ale celulelor mucoasei. În schimb, resorbția acizilor grași cu catenă lungă este minimă.

Bazele organice sînt neionizate și liposolubile în soluții avînd pH-ul de partea alcalină a  $pK$  și sînt ionizate și hidrosolubile în soluții cu pH de partea acidă a constantei de disociere. De aceea bazele organice se absoarb din stomac mai rapid din soluții neutre decît din cele acide. La

aceeași constantă de disociere, absorbabilitatea unei substanțe din conținutul gastric va fi în funcție de solubilitatea ei în lipide. Barbitul, al cărui  $pK=7,8$ , se absoarbe foarte lent dintr-o soluție acidă, iar tiopen-

talul cu  $pK=7,6$  se absoarbe de 10 ori mai rapid. Cofeina se absoarbe din stomac mai rapid dintr-o soluție neutră decât dintr-una acidă, rata absorbției fiind proporțională cu timpul de contact cu mucoasa gastrică.

## Reglarea funcțiilor gastrice

Stomacul uman, pe nemincate aproape lipsit de motricitate, are un tonus care realizează o presiune intragastrică de 8—10 cm apă și conține câțiva ml de lichid, constituit din salivă, mucus faringian, secreție gastrică și frecvent conținut duodenal. Ingestia alimentară este urmată de importante modificări motorii și secretorii. Astfel de îndată ce începe deglutiția se produce relaxarea adaptativă a corpului și fundului gastric, care permite acumularea unor cantități importante de alimente fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice. Apoi din partea medie a corpului gastric se declanșează activitatea peristaltică ce se intensifică progresiv și care, în condițiile închi-

ngestia alimentară declanșează concomitent și o abundentă secreție de suc gastric acid cu activitate peptică ridicată. Cercetările experimentale, confirmate ulterior și pe om, au demonstrat că secreția gastrică post-alimentară este perfect adaptată în condiții fiziologice față de cantitatea și calitățile chimice ale alimentelor ingerate. Astfel scăderea la jumătate a volumului alimentelor ingerate diminuează cu 55—78% cantitatea de suc gastric secretat, iar diversele alimente declanșează secreția unor cantități variate de suc gastric cu activitate peptică diferită. Cea mai abundentă secreție de suc gastric cu activitate peptică ridicată a declanșat carnea apoi, în ordine

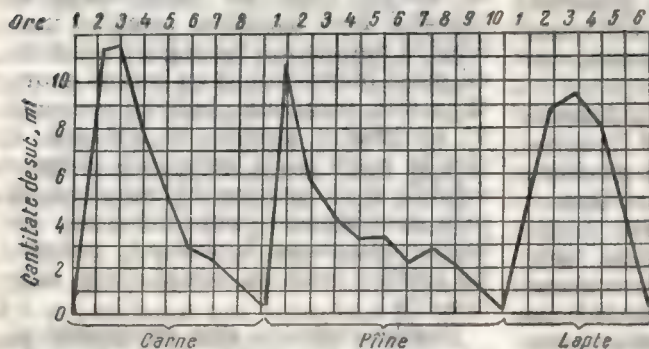


Fig. 63 — Curbele fluxului de suc gastric al micului stomac Pavlov după ingestie de carne, pâine și lapte (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

derii ambelor sfinctere gastrice, realizează amestecul conținutului alimentar cu suc gastric și constituirea chimului gastric, care va fi evacuat lent și fracționat în duoden (a se vedea „Motricitatea gastrică”).

descrescândă, peștele, fructele proaspete, piinea albă și cerealele (fig. 63). Adaptarea adecvată cantitativ și calitativ a secreției gastrice la volumul și conținutul alimentelor ingerate asigură condiții optime pentru digestie



și se realizează prin mecanisme extrem de sensibile și eficiente, locale și sistemice, neurovegetative și umorale, cu efecte stimulatorie sau inhibitoare.

Activitatea tractului gastro-intestinal este controlată de 3 sisteme de reglare: sistemul neurovegetativ parasimpatic și simpatic, care prin mediatorii specifici (acetilcolina și catecolaminele) acționează asupra structurilor efectoare direct sau prin intermediul plexurilor intramurale, sistemul endocrin difuz (diviziunea periferică gastro-entero-pancreatică), care influențează activitatea secretorie și motorie prin polipeptidele pe care le sintetizează și care acționează prin mecanisme endocrine, paracrine sau neurocrine și, în sfârșit, sistemul endocrin sistemic, care deține un rol mai redus, hormonii influențând secreția sau motilitatea tractului gastro-intestinal mai ales atunci când se secretă în cantități excesive. Aceste sisteme de reglare acționează în condiții fiziologice într-o corelație perfectă, asigurând secvența normală a secrețiilor digestive și calitatea sucurilor secretate, precum și progresiunea adecvată a conținutului digestiv pentru a se desfășura optimal procesele de digestie și absorbție.

Activitățile secretorii și motorii ale stomacului sînt într-o permanentă interdependență fiind controlate în special de către sistemul vegetativ parasimpatic, care prin mediatorul său chimic — acetilcolina — este principalul agent stimulator al secreției și motricității gastrice. Prin fibrele aferente și eferente nervii pneumogastriци declanșează reflexe gastro-secretorii „lungi” vago-vagale, iar prin reflexe colinergice locale, realizate în rețeaua nervoasă a peretelui gastric, se produce secreție gastrică la distensia stomacului, prezentă și după întreruperea legăturilor nervoase extrinseci. Parasimpaticul stimulează

secreția gastrică, atît prin influență directă asupra celulelor secretoare (parietale și principale, probabil, și mucoase), cît și indirect prin mobilizarea principalului mecanism hormonal gastrosecretor — sistemul gastrinic.

Sistemul parasimpatic controlează de asemenea tonusul gastric (relaxarea adaptativă a corpului și fundusului gastric realizîndu-se în special prin reflexe vago-vagale declanșate de deglutiție), precum și frecvența și amplitudinea undelor peristaltice. Prin aceste influențe parasimpaticul controlează, deci, atît umplerea cît și evacuarea stomacului (a se vedea „Reglarea motricității gastrice”).

Sistemul ortosimpatic pare că deține un rol mai modest, comparativ cu parasimpaticul, în coordonarea activității tractului gastro-intestinal. Se admite că ortosimpaticul exercită acțiuni inhibitoare asupra secreției gastrice, după unii autori prin inhibare directă a celulelor secretante, după alții prin modificări ale vasomotricității, deci, ale fluxului sanguin al mucoasei gastrice. Ortosimpaticul exercită influențe inhibitoare și asupra motricității gastrice, stimularea splanhnicilor și catecolaminele diminuînd frecvența ritmului electric bazal și a potențialelor de acțiune care declanșează undele peristaltice gastrice.

Cercetările experimentale au evidențiat că simpaticul deține un rol trofic important la nivelul mucoasei gastrice. Regenerarea mucoasei gastrice lezate la cîinii normali se face complet în aproximativ două săptămîni, cu creșterea numărului celulelor parietale și scăderea celor principale, în timp ce la animalele la care în prealabil s-a extirpat plexul solar, lipsind astfel stomacul de inervație simpatică, regenerarea mucoasei lezate se realizează aproape exclusiv cu glande mucoase asemănă-



toare celor pilorice. Aceste cercetări evidențiază rolul important al simpaticului în procesele de diferențiere celulară în condițiile unei regenerări intense a mucoasei gastrice (15 a).

Participarea celorlalți hormoni ai sistemului endocrin gastro-enteropancreatic (în afara gastrinei) la controlul secreției și motricității gastrice este încă insuficient elucidată, studiul acțiunilor acestor polipeptide fiind inițiat de abia în ultimii ani. Datele recente din literatură atestă că acești factori, secretați sub influența directă a unor constituenți ai conținutului digestiv asupra celulelor secretoare și/sau sub influență nervoasă, exercită influențe variate și complexe atât asupra secreției cât și asupra motilității tractului digestiv (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

### Fazele secreției gastrice

Secreția gastrică este supusă unei reglări complexe neuro-endocrinoparacrine (14, 41). Activitatea secretorie a stomacului, redusă în perioadele interdigestive, crește semnificativ după alimentare.

### Secreția gastrică bazală

Secreția gastrică bazală, nestimulată, testată obișnuit după postul nocturn, prezintă mari variații cantitative interindividuale și chiar la același subiect, în funcție de bioritmul circadian (14, 27, 33). La om, secreția bazală este normal redusă, reprezentând în general 5—10% din valoarea secreției stimulate, aparent intermitentă sau periodică, perioadele de aclorhidrie temporare fiind obișnuite. Valorile secreției bazale variază între 0—5 mEq/h, rezultat al diverselor influențe vegetative și

umorale, cu acțiuni stimulatoare sau inhibitoare, care se exercită permanent asupra stomacului.

Micul stomac autotransplantat subcutanat la cîine secretă intermitent în timpul inaniției, demonstrînd importanța mecanismelor umorale. Vagotomia diminuează la om cu 50—60% secreția acidă interdigestivă (14, 20, 26, 35), concomitent cu creșterea gastrinemiei bazale, constatare valabilă pentru toate tipurile de vagotomie. Antrectomia scade valorile bazale atât la om cît și la animale (14, 27), iar vagotomia cu antrectomie suprimă complet secreția bazală, ca urmare a înlăturării mecanismelor principale care controlează această secreție și anume: tonusul vagal și eliberarea bazală de gastrină, pe de o parte, și inhibitorii de origine intestinală, pe de altă parte. Tonusul vagal constant, avînd ca substrat eliberarea permanentă de acetilcolină, reprezintă factorul principal care menține secreția gastrică bazală. Corelația dintre secreția bazală și variațiile diferitelor forme de gastrină este negativă, de aceea importanța gastrinei în întreținerea secreției gastrice interdigestive este încă în discuție (14). Existența unor inhibitori intestinali de natură hormonală este presupusă, dar încă insuficient argumentată pînă în prezent. Secretina și peptidul gastric inhibitor (GIP) inhibează în condiții experimentale secreția bazală, dar contribuția lor fiziologică la menținerea secreției gastrice bazale în limite normale este încă neprecizată (14, 15, 27).

Stările emoționale influențează secreția bazală a stomacului la om, depresiunile fiind însoțite de paloarea mucoasei și hiposecreție, iar agresivitatea de hiperemia mucoasei și hipersecreție. Probabil că în condiții fiziologice reflexele condiționate dețin atât la om cît și la animale, un



rol important în producerea secreției gastrice bazale.

Prezența unei hipersecreții bazale permanente cu aciditate crescută sugerează hipergastrinemie. Existența unui tonus vagal crescut, sugerată de unii autori drept cauză a hipersecreției interdigestive la ulceroși, rămîne controversată, deoarece nu există încă procedee de determinare directă a activității vagale *in vivo*.

### Secreția gastrică postalimentară

Secreția gastrică postalimentară, declanșată încă înainte ca alimentele să fi ajuns în stomac, crește progresiv după umplerea gastrică și apoi începe să diminueze, revenind la nivelul bazal după 6—8 ore, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor ingerate. Pe baza cercetărilor experimentale Pavlov a împărțit perioada postalimentară a secreției gastrice, în funcție de locali-

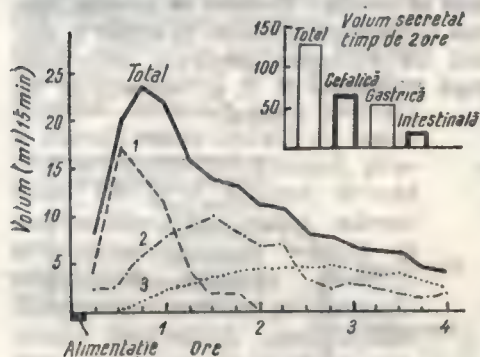


Fig. 64 — Curbele secreției gastrice la cîine după ingestia a 300 g carne. 1) faza cefalică, 2) faza gastrică, 3) faza intestinală (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

zarea receptorilor stimulați, în 3 faze: cefalică, gastrică și intestinală (fig. 64). Cu toate că aceste faze se suprapun parțial, descrierea fazelor secretorii gastrice și-a păstrat încă importanța.

### Faza cefalică

Faza cefalică, predominant stimulantă, este declanșată prin mecanisme reflexe condiționate și necondiționate (faza reflex complexă), cărora li se adaugă rapid mecanismul gastrinic. Astfel, vederea sau mirosul alimentelor, precum și zgomotele legate de pregătirea mesei, iar la om discuțiile, gîndul la anumite mîncăruri apetisante sau factori mai complecși (cronologie, obiceiuri etc.), declanșează secreția gastrică prin mecanisme reflex condiționate; de altfel experimental s-au putut elabora reflexe condiționate gastrosecretorii la o serie foarte variată de excitanți indiferenți (lumină, metronom, sunetul unui clopoțel etc.), deveniți condiționali, ca urmare a coincidenței repetate cu alimentarea (27).

Excitarea receptorilor bucali de către anumite calități ale alimentelor introduse în gură, masticția și deglutiția determină de asemenea secreția gastrică, însă prin mecanisme reflexe necondiționate, deoarece persistă și după ablație corticală. Modelul experimental clasic imaginat de Pavlov este cel al „prînzului fictiv”, realizat pe un cîine cu fistulă esofagiană și gastrică, la care masticția și deglutiția determină o activitate gas-

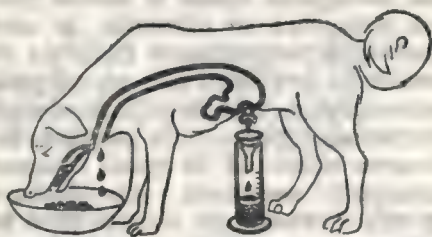


Fig. 65 — Modelul experimental al „prînzului fictiv” (Pavlov).

trosecretorie intensă, cu toate că alimentele ingerate nu ajung în stomac (fig. 65). Secreția gastrică începe la 5—10 minute după prînzul fictiv, du-

rează 2—3 ore (27) și este caracterizată printr-un suc cu conținut crescut de HCl și pepsină. Raportată la cantitatea totală a secreției gastrice acide, faza cefalică la cîine reprezintă o componentă majoră, răspunsul gastrosecretor după prînzul fictiv fiind

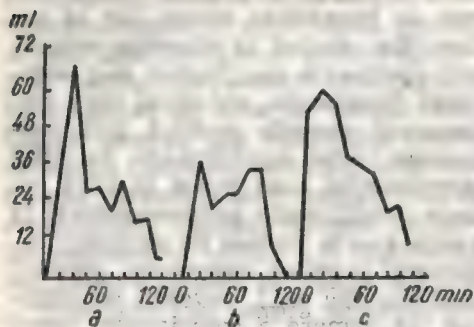


Fig. 66 — Curbele secreției gastrice la un bolnav cu esofagostomie și fistulă gastrică. a) „prînz fictiv“, b) stimulare mecanică a mucoasei gastrice, c) combinarea prînzului fictiv cu stimularea mecanică a mucoasei (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

superior celui obținut prin introducerea directă a aceluiași aliment în stomac (41) (fig. 66).

Cercetări similare au fost efectuate și pe oameni cu fistule postoperatorii esofagiene și/sau gastrice. Se menționează cazul unei paciente, cu stenoză esofagiană totală și fistulă gastrică prin care se alimenta, la care mîncărurile neapetisante (fiertura de cereale) nu provocau nici un răspuns gastrosecretor, mîncărurile preferate determinau hipersecreție gastrică, iar mîncarea obișnuită de spital provoca răspunsuri secretorii intermediare (fig. 67). Perioada de latență pînă la declanșarea secreției era sub 5 minute, iar durata hipersecreției între 13—120 minute, în funcție de alimentul ingerat.

Mecanismele gastrosecretorii din faza cefalică, predominant nervoase (posibil și endocrine), sînt declanșate de stimularea receptorilor menționați

anterior și au drept cale efectoare fibre eferente ale nervilor vagi (fig. 68). Impulsuri de la nivelul scoarței cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului și al altor centri nervoși superiori stimulați de informațiile primite de la receptorii optici, audi-

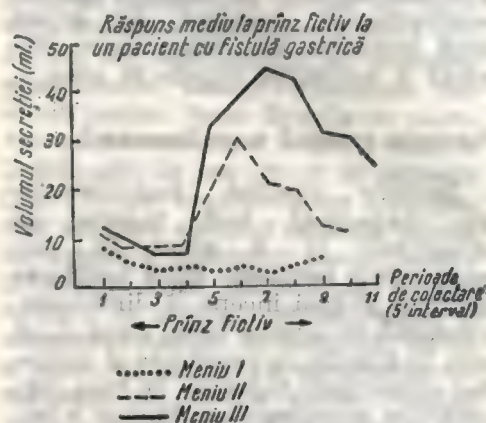


Fig. 67 — Volumul de suc gastric secretat de un pacient cu fistulă esofagiană și gastrică la meniul I (fiertură de cereale), meniul II (mîncare obișnuită de spital) și meniul III (mîncarea preferată) (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

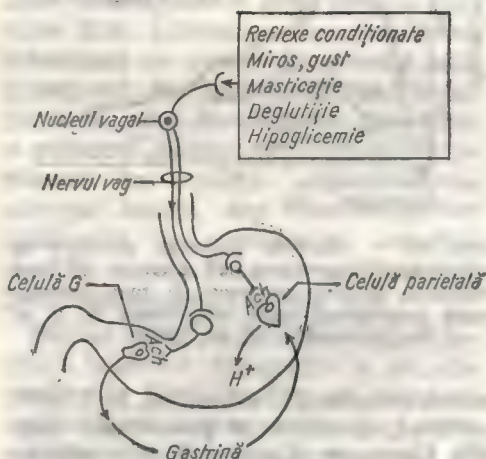


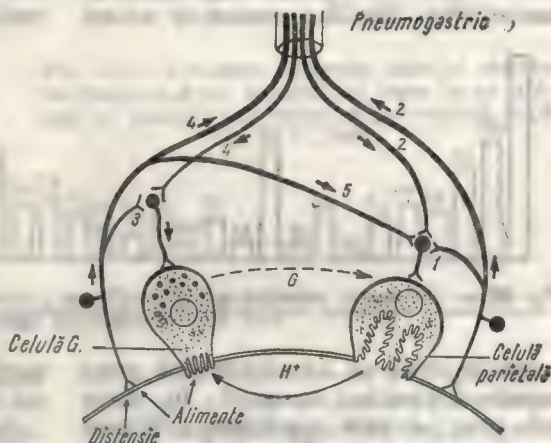
Fig. 68 — Schema mecanismelor stimulării secreției gastrice în faza cefalică (reprodusă după Johnson L. R., 1978).



tivi, gustativi etc. (41), sint transmise nucleului dorsal al vagului din bulb, de unde se descarcă impulsuri, care ajung pe cale vagală atît la celulele parietale, stimulînd secreția compo-

(8) (fig. 70). Dovada directă a fost adusă de constatarea că, denervarea antrului și atropinizarea abolesc descărcarea de gastrină după stimularea vagală prin hipoglicemie insulinică.

Fig. 69 — Schema inervației celulelor parietale și a celulelor G, indicînd arcurile reflexe intraparietale și vago-vagale, precum și conexiunea inversă între H<sup>+</sup> și gastrină (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



nentei acide a sucului gastric, cît și la celulele G din mucoasa antrală, declanșînd descărcări de gastrină (fig. 69). Stimularea electrică a zonelor adiacente lobului frontal (sistemul limbic) și a hipotalamusului anterior (14), precum și hipoglicemia indusă de insulină sau 2-deoxi-0-glucoză, probabil tot prin acțiune directă asupra hipotalamusului, măresc activitatea eferentă vagală și stimulează secreția gastrică. Răspunsul secretor posthipoglicemic reprezintă aproximativ 80% din valoarea secreției maxime obținută prin pentagastrină și este abolit prin vagotomie și atropinizare (27). Participarea gastrinei la stimularea secreției gastrice în timpul fazei cefalice este dovedită de faptul că hipoglicemia insulinică și prinzul fictiv produc secreție acidă atît la nivelul micului stomac Pavlov cu inervație vagală intactă, cît și la nivelul micului stomac Heidenhain denervat vagal

Antrectomia diminuează semnificativ răspunsul gastrosecretor al stomacului inervat vagal la hipoglicemie

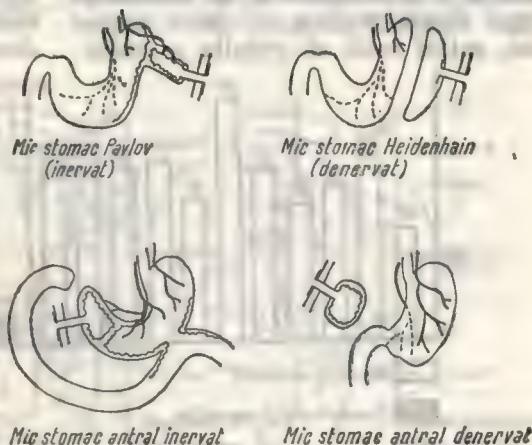


Fig. 70 — Schema modelelor experimentale utilizate pentru studiul controlului nervos și umoral al secreției gastrice (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

mie insulinică, dar nu îl suprimă (fig. 71), dovadă că secreția este produsă nu numai prin creșterea descăr-

cărilor de gastrină, dar și prin efect direct vagal asupra celulelor parietale.

Secreția acidă a stomacului cu inervație intactă ca urmare a unui prinz fictiv este mult scăzută după antrectomie, (fig. 72), dar revine la valori

tante de gastrină. De aceea, scăderea secreției micului stomac Heidenhain denervat vagal după o alimentație fictivă (fig. 73), în prezența unei creșteri importante a gastrinemiei, a fost atribuită unor efecte inhibitoare concommitente, la care stomacul denervat



Fig. 71 — Scăderea secreției postalimentare a micului stomac după rezecție antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

normale dacă se administrează concomitent gastrină exogenă în doze sub prag. Aceste rezultate, obținute la câine, dar neconfirmate la om, au fost interpretate ca o dovadă că stimularea vagală eliberează doar cantități minime de gastrină, suficiente pentru a potența efectul stimulant vagal direct asupra celulelor parietale, astfel încât să rezulte o activi-

vagal ar fi mai sensibil decât stomacul cu inervație intactă.

Cercetări efectuate la bolnavi cu ulcer duodenal au demonstrat că după alimentație fictivă crește concentrația serică a gastrinei și secreția gastrică acidă, iar rezecția antrului piloric și a bulbului duodenal abolește descărcările gastrinice. Alți autori au

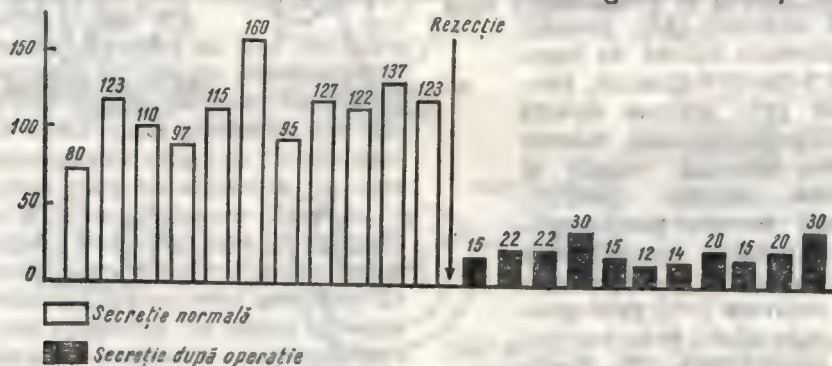


Fig. 72 — Scăderea secreției gastrice după prinz fictiv la un animal cu rezecție antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

tate secretorie maximă. Ulterior, prin introducerea metodelor radioimunologice de determinare a gastrinemiei, s-a demonstrat că alimentația fictivă și hipoglicemia insulinică produc, atât la om cât și la câine, descărcări impor-

constatat că eliberarea de gastrină și secreția gastrică acidă după alimentația fictivă sînt mult mai crescute la bolnavii cu ulcer duodenal comparativ cu martorii sănătoși (30) și, cu toate că nu s-a putut stabili nici o



corelație între amplexarea secreției acide după alimentația fictivă și eliberarea de gastrină, s-a sugerat că celulele parietale ar fi mult mai sensibile la stimulii vagali sau că masa celulelor parietale și a celulelor G ar

potalamusului posterior produce creșterea tardivă a secreției gastrice, răspuns neinfluențat de vagotomie dar abolit de suprarenalectomie (fig. 74), și pe constatarea că glucocorticoizii exercită un efect puternic gastrosecretor, unii autori admit participarea

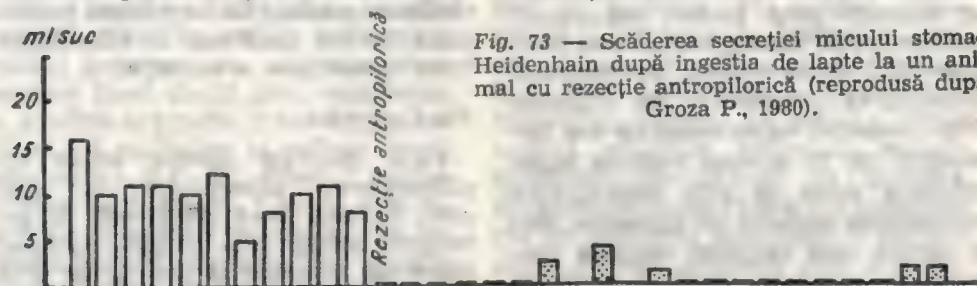


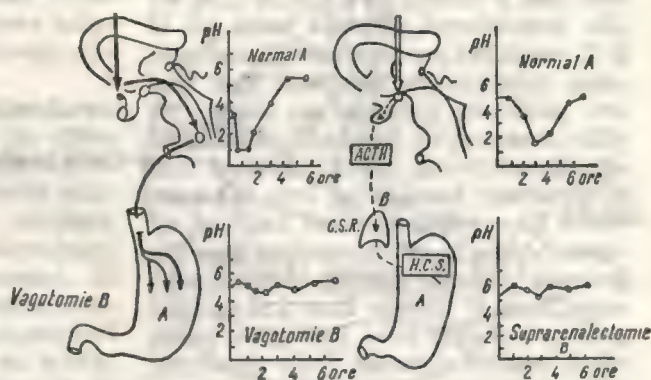
Fig. 73 — Scăderea secreției micului stomac Heidenhain după ingestia de lapte la un animal cu rezecție antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

fi mult mai mare la bolnavii cu ulcer duodenal (27, 48).

Recent s-a pus în discuție aserțiunea conform căreia eliberarea de gastrină consecutivă hipoglicemiei insulinice s-ar realiza exclusiv prin intermediul vagului. Deși unii autori au raportat creșteri semnificative ale gastrinemiei după vagotomie tronc-

hormonilor hipofizo-corticosuprarenali, ca o cale secundară de stimulare a secreției gastrice, cel puțin în anumite condiții. Un argument în plus pentru susținerea rolului hormonilor hipofizo-corticosuprarenali în controlul secreției gastrice, îl constituie aclorhidria obișnuit prezentă la bolnavii cu Addison-Biermer. Alți

Fig. 74 — Schema mecanismelor vegetative și umorale care controlează secreția gastrică. Stînga — stimularea hipotalamusului anterior determină prompt secreția gastrică acidă care diminuează profund pH-ul (curba A), răspunsul fiind abolit prin vagotomie (curba B). Dreapta — stimularea hipotalamusului posterior determină secreția gastrică întârziată (curba A) neinfluențată de vagotomie, dar abolită de suprarenalectomie (reprodusă după Baciu I., 1977).



lară, alți autori nu au găsit eliberări de gastrină după hipoglicemia insulinică consecutiv denervării vagale a stomacului (27). De aceea, s-a sugerat intervenția unor mecanisme hormonale. Pe baza faptului că excitarea hi-

potalamusului posterior produce creșterea tardivă a secreției gastrice, răspuns neinfluențat de vagotomie dar abolit de suprarenalectomie (fig. 74), și pe constatarea că glucocorticoizii exercită un efect puternic gastrosecretor, unii autori admit participarea

și că în feocromocitom există hiper-gastrinemie. Calea adrenergică de eliberare a gastrinei poate fi abolită prin  $\beta$ -blocante (14, 27).

Stimularea secreției gastrice în faza cefalică este obișnuit asociată cu senzație de foame, iar inhibiția acestei senzații prin factori emoționali sau factori de mediu reduce sau abolește stimularea vagală, determinând prelungirea procesului de digestie. Prin cercetări experimentale s-a demonstrat că, în aceeași regiune hipotalamică unde se află centrii care controlează ingestia de alimente, sînt și centrii care reglează secreția gastrică. La șobolani, ciini și maimuțe nenarcotizate stimularea nucleilor ventromediali ai hipotalamusului, cu electrozi implantați cronic, determină reducerea atît a ingestiei de alimente cît și a secreției gastrice acide. Aceste corelații dintre centrii superiori vegetativi explică inhibiția secreției gastrice în timpul acțiunii unor sti-

falică are o importanță fiziologică deosebită, deoarece alimentele ajungînd în stomac găsesc o cantitate de suc gastric cu activitate puternică clorhidro-peptică — „sucul de apetit” — și ca urmare vor fi supuse imediat proceselor de digestie, eliberîndu-se produși de degradare hidrolitică ce vor contribui la stimularea fazei următoare a secreției.

### Faza gastrică

Faza gastrică începe odată cu pătrunderea alimentelor în stomac, durează 3—4 ore și este caracterizată inițial prin acțiuni stimulatorie ale secreției și mai tîrziu prin acțiuni inhibitorie.

Acțiunile stimulatorie sînt atît mecanice cît și chimice și se realizează pe cale nervoasă vagală și prin mecanism gastrinic (fig. 75).

Distensia mecanică a stomacului, în special a regiunii fundice dar și a antrului, de către alimentele ajunse în stomac reprezintă acțiunea stimu-

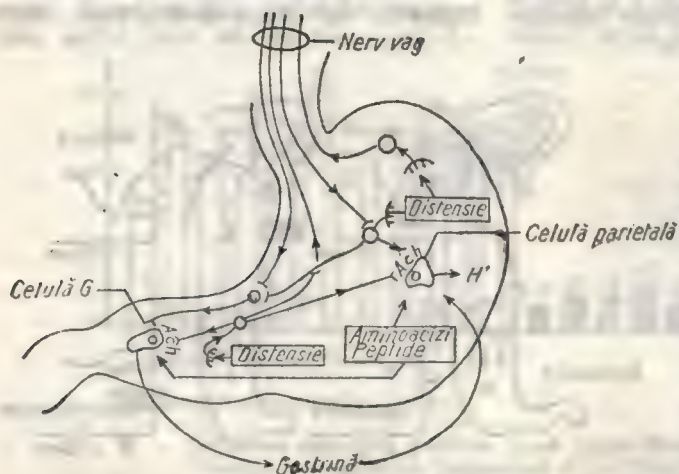


Fig. 75 — Schema mecanismelor secreției gastrice în faza gastrică (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

muli nocivi, situații în care un rol probabil dețin și catecolaminele.

Cu toate că nu are o durată prea mare și în cadrul secreției postalimentare reprezintă (la ciine), probabil, doar 20—25% din total, faza ce-

latoare primordială a fazei gastrice. De altfel, același efect gastrosecretor se poate obține și prin distensia mecanică a stomacului printr-un balon de cauciuc umflat cu aer sau cu apă, precum și prin introducerea alimen-



telor direct în stomac prin gastrostomie. Stimularea mecanică a mucoasei gastrice produce un flux de suc gastric bogat în HCl și enzime, după o perioadă de latență de 40—50 minute la câine și de aproximativ 5 minute la om. Excitarea mecanoreceptorilor gastrici determină secreție gastrică printr-un reflex vago-vagal, trecînd prin nevraș, efectul gastrosecretor fiind abolit prin vagotomie. În condiții obișnuite intervin, probabil cu rol secundar, și reflexe locale intramurale (14, 41). Efectul gastrosecretor al distensiei fundice este întărit de descărcări gastrinice din regiunea antrală, dovadă fiind constatarea că stimularea mecanică a regiunii fundice provoacă secreție puternică de suc la nivelul micului stomac Pavlov cu inervație intactă, iar stimularea regiunii fundice denervate produce o secreție mai tardivă și mai scăzută la nivelul stomacului Heidenhain lipsit de inervație vagală. Recent s-a arătat că distensia micului stomac fundic denervat potențează secreția gastrică, stimulată prin histamină sau pentagastrină, efect rezistent la atropină (7), dovada existenței unor căi gastrosecreteoare non-colinergice și/sau colinergico-nicotinice.

Distensia mecanică și stimularea chimică a mucoasei antrale de către anumiți constituenți alimentari provoacă o intensă secreție gastrică prin descărcare de gastrină din celulele G, evidențiată atât prin determinări radioimunologice ale gastrinemiei, cât și prin prezența efectului gastrosecretor la nivelul unor mici stomacuri fundice denervate complet sau transplantate. Mecanismele descărcării de gastrină prin stimulare mecanică și/sau chimică antrală sînt nervoase (vagale) și directe.

Denervarea vagală a antrului determină reducerea cantitativă a secreției gastrice și a gastrinei descărcată după stimularea mecanică sau

chimică antrală, iar anestezicele locale (xilocaína) și ganglioplegicele (hexametoniu) abolesc descărcările de gastrină la stimuli mecanici și chimici. Aceste constatări demonstrează că distensia și stimularea chimică a receptorilor antrali provoacă descărcări de gastrină prin reflexe vago-vagale și intramurale. Mediatorul chimic al acestor reflexe ar fi acetilcolina, care, descărcată la nivelul terminațiilor vagale, ar acționa direct asupra celulelor mucoasei antrale, stimulînd descărcarea de gastrină. Această concluzie reiese din constatarea că aplicarea acetilcolinei pe mucoasa antrală produce cele mai puternice descărcări de gastrină, prezente chiar și după anestezierea mucoasei, efect care nu este influențat de ganglioplegice, dar este blocat de atropină.

Cercetări efectuate atât la om cât și la câine au arătat că atropina administrată parenteral nu inhibează descărcările de gastrină după ingestia de alimente. Această constatare poate fi explicată, fie prin intervenția unui alt mediator chimic decît acetilcolina, fie prin stimularea directă a celulelor G de către anumiți constituenți alimentari. Ultrastructura celulelor G și mai ales contactul microvililor acestor celule cu lumenul glandelor antropilorice pledează în favoarea ultimei ipoteze. Dintre constituenții alimentari care stimulează descărcările de gastrină cei mai activi s-au dovedit unii aminoacizi cu greutate moleculară mică (serina, glicina, alanina, lizina etc.), unii alcoolii (etanol, propanol etc.), unii acizi organici (acetic, propionic etc.), sărurile biliare, fragmentele polipeptidice rezultate prin acțiunea pepsinei etc. Studiul relațiilor dintre structura chimică și activitatea diverselor substanțe a evidențiat că cele mai active sînt moleculele mici cu 2 sau 3 atomi de carbon și cu o grupare terminală alcool sau carboxil.

Cu toate că atropina nu inhibează eliberarea de gastrină indusă de alimentație, dovadă că acest proces nu este exclusiv colinergic, s-a demonstrat că eliberarea de gastrină, produsă prin distensie sau prin stimuli chimici la nivelul unui mic stomac antral, este mult redusă după denervare vagală. Această constatare dovedește că nervul vag are un rol permisiv în eliberarea de gastrină după stimulii care acționează local.

Toți agenții stimulanti locali care eliberează gastrină, inclusiv acetilcolina care poate elibera gastrină în cantități suficiente pentru a produce o secreție acidă maximală de către celulele parietale, depind de pH-ul antral. Scăderea pH-ului antral sub 2 abolește în cele mai multe cazuri eliberarea de gastrină, prin acțiune directă asupra celulelor G din mucoasa antrală. Pragul inhibării descărcărilor de gastrină depinde de natura sti-

prin *feedback* al secreției acide a stomacului.

În trecut s-a crezut că acțiunea inhibitoare ar fi datorată unui factor inhibitor specific eliberat din celulele mucoasei antrale. Acest factor umoral, denumit chalon antral, ar inhiba toate mecanismele care stimulează secreția gastrică. Nu s-au adus dovezi asupra existenței unui asemenea factor, de aceea este mai probabil ca acest rol să fie deținut de o substanță provenită din mucusul antral, denumită gastrona (a se vedea „Compoziția sucului gastric”).

În condiții fiziologice alimentele produc descărcări gastrinice prin cel puțin 3 mecanisme:

- distensia regiunii antropilorice,
- acțiunea directă a unor constituenți alimentari,
- menținerea pH-ului deasupra nivelului prag, datorită capacității de tamponare a unor constituenți ali-

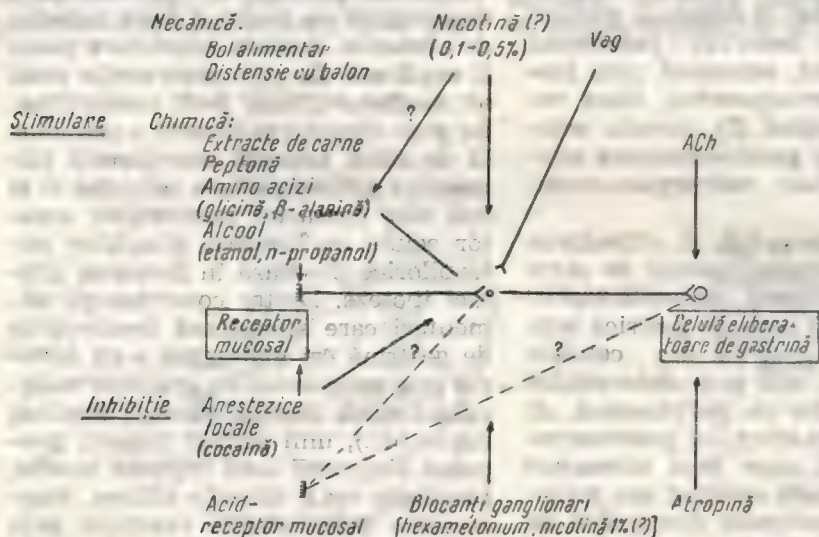


Fig. 76 — Schema mecanismelor stimulatoare și inhibitoare ale descărcărilor de gastrină.

mulului activator, fiind la pH 3 pentru aminoacizi și la pH 1,5 pentru distensie sau stimularea vagală. Inhibarea descărcărilor de gastrină sub influența acidifierii regiunii antrale reprezintă un mecanism de control

mentari (în special proteinele) (fig. 76).

Diferențierea importanței fiecăruia din aceste mecanisme este greu de făcut, deoarece ele se condiționează reciproc. Alimentația bogată în pro-



teine produce o creștere mai puternică și mai îndelungată a gastriniei decât alimentația cu conținut crescut de glucide sau lipide, deoarece acționează asupra celulelor mucoasei gastrice atât prin distensie, cât și prin stimuli chimici specifici și prin acțiunea tampon a unor constituenți. Pe câini cu mic stomac antral înervat, s-a constatat că moleculele proteice mari (serumalbumina bovină), aplicate local pe mucoasa antrală, nu produc eliberare de gastrină, dacă nu are loc concomitent distensia antrului și nu se menține pH-ul alcalin. Adăusul de pepsină proteinelor ingerate mărește capacitatea acestora de a descărca gastrină.

Distensia antrului produce activarea descărcărilor de gastrină în funcție de gradul distensiei și, probabil, că reprezintă stimulul cel mai eficient pentru descărcarea postalimentară a gastrinei.

Acțiunile inhibitoare din faza gastrică a secreției se exercită în faze tardive și sînt declanșate din regiunea antropilorică. Evacuarea stomacului diminuează capacitatea de tamponare a chimului și, ca urmare a scăderii pH-ului, începe să scadă corespunzător și descărcările gastrinice. Nu este exclus de asemenea ca și celulele antrale să elibereze o substanță inhibitoare însă neidentificată (chalonă antrală sau gastronă), după cum nu se poate exclude nici intervenția unor reflexe inhibitoare antrofundice.

#### Faza intestinală

Faza intestinală a secreției gastrice începe odată cu pătrunderea chimului acid în duoden și

comportă o intricare mai profundă de acțiuni stimulative și inhibitoare decât faza precedentă (fig. 77).

Acțiunile stimulative sînt reprezentate de mecanisme nervoase și mai ales de mecanisme umorale, declanșate de distensia duodenului de către chimul gastric. Intervenția mecanismelor nervoase este demonstrată de producerea secreției într-un mic stomac fundic cu inervație intactă ca urmare a distensiei duodenale, precum și de faptul că anestezia mucoasei intestinale și atropinizarea abolesc secreția gastrică din faza intestinală, iar dozele subprag de mecolină (ester colinergic) o stimulează. Dar rolul principal în această fază a secreției este deținut de mecanismele umorale, dovadă fiind faptul că secreția gastrică, consecutivă stimulării mecanice sau chimice a duodenului, are loc și în stomacul complet denervat. În experiențe efectuate pe câini

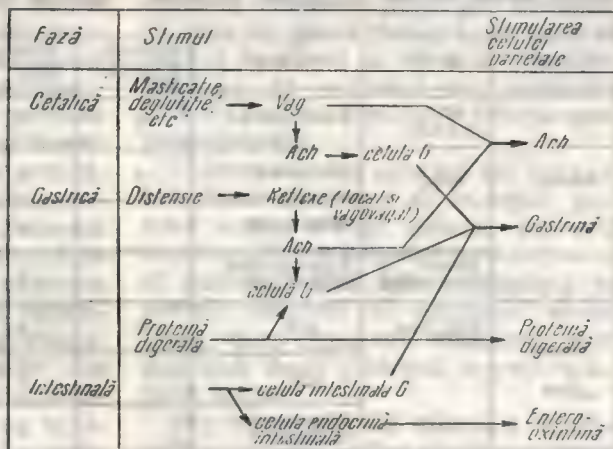


Fig. 77 — Schema mecanismelor stimulative ale secreției acide în diverse faze (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

cu mic stomac Heidenhain și cu o ansă exclusă din duodenul distal sau jejunul proximal (ansă Thiry-Vella), distensia ansei sau perfuzia ei cu acizi, sau cu conținut intestinal re-

coltat de la alt animal în timpul digestiei, a provocat secreția de suc gastric acid în micul stomac, dovedind importanța factorilor umorali în faza intestinală a secreției gastrice.

Prezența gastrinei în duoden și hipergastrinemia postprandială la pacienții antrectomizați (27) demonstrează că factorul umoral principal este gastrina, eliberată mai ales din porțiunile inițiale ale duodenului. Mare parte din această „gastrină intestinală” este constituită de gastrina mare (G-34, și restul de gastrina mică (G-17), raportul dintre G-34 și G-17 fiind modificat la nivelul mucoasei duodenale față de cel din mucoasa antrală (a se vedea „Gastrina”).

Cercetări efectuate pe ciini au arătat că în faza intestinală a secreției gastrice, în afara gastrinei, se descalcă și alți hormoni. Astfel secreția acidă a micului stomac Heidenhain crește ca urmare a introducerii unei soluții acide direct în jejun, fără ca

mucoasa intestinală este *colecistokinina* (CCK-PZ), care are aceeași secvență a ultimilor 5 aminoacizi ai lanțului C-terminal ca și gastrina și stimulează ușor secreția acidă a stomacului. Dar gastrina și colecistokinina nu sînt singurii agenți umorali care stimulează secreția gastrică în faza intestinală, ci ar mai interveni și alți factori, între care: un *hormon enteroxintic*, care probabil că este distrus rapid de către ficat, deoarece anastomoză porto-cavă mărește secreția gastrică în această fază, *motilina*, un polipeptid extras din mucoasa duodenală, *bombesina*, un alt peptid extras din pielea amfibienilor, identificat imunologic și în mucoasele gastrointestinale etc.

Acțiunile inhibitoare duodenale asupra secreției acide a stomacului sînt numeroase și predominante, fiind reprezentate de factori nervoși și mai ales umorali, care inhibează concomitent atât secreția cît și motilitatea

Regiune	Stimul	Mediator	Inhibeață eliberarea de gastrină	Inhibeață secreția acidă
Antru	Acid (pH < 3,0)	Niciunul, direct	<sup>S</sup> +	
Duoden	Acid	Secretină	+	+
		Reflex nervos		+
	Soluții hiperosmolare	Enterogastron neidentificat		+
Duoden și Jejun.	Acizi grași	GIP	+	<sup>S</sup> +
		CCK		+
		Enterogastron neidentificat		+

<sup>S</sup> = Mecanism semnificativ fiziologic.

Fig. 78 — Schema mecanismelor inhibitoare ale secreției gastrice acide (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

nivelul gastrinemiei să crească semnificativ, iar secreția micului stomac Heidenhain după alimentație este mult mai mare decît secreția maximală obținută prin administrare de gastrină exogenă. Probabil că stimulul umoral principal eliberat de mu-

gastrică, întîrziind evacuarea stomacului (fig. 78).

În 1904 Sokolov a demonstrat că acidifierea conținutului duodenal inhibează secreția gastrică postalimentară și ulterior s-a arătat, atât pe om cît și pe animale, că perfuzia cu o



soluție acidă a bulbului duodenal și, cu un efect mai redus a întregului duoden, produce inhibiția netă a secreției acide stimulată prin prinzuri de probă, prinzul fictiv, hipoglicemia insulinică, gastrină sau histamină. Grăsimile parțial emulsionate exercită de asemenea efect inhibitor asupra secreției și motricității gastrice stimulată prin histamină sau gastrină, dar, spre deosebire de acidifiere, care este activă în special în segmentele înalte ale intestinului subțire și mai ales la nivelul bulbului duodenal, grăsimile declanșează inhibiția acționând la nivel jejunal. Soluțiile hipertone, în special glucozate, introduse în duoden inhibează de asemenea secreția gastrică acidă stimulată de gastrină sau histamină.

Acțiunea inhibitoare asupra secreției gastrice a acizilor, produșilor de digestie lipidică sau a soluțiilor hiperosmolare introduse în duoden și jejunul superior, se realizează parțial prin mecanisme nervoase încă insuficient precizate, cu participarea unor fibre vagale inhibitoare noncolinergice și nonadrenergice, a nervilor simpatici și a plexurilor intrinseci. Dar mecanismele principale inhibitoare ale secreției și motilității gastrice sînt umorale, ele funcționează și după transplantarea bulbului duodenal, iar extractele din mucoasa duodenală inhibează puternic motilitatea și secreția gastrică acidă stimulată de gastrină. Principiul activ din mucoasa duodenală, denumit enterogastron, își datorează acțiunea inhibitoare gastrosecretoare cel puțin parțial, secretinei și colecistokininei.

Acidifierea, care survine în condiții fiziologice în faza intestinală a secreției gastrice postalimentare, scade la cîine pH-ul bulbului duodenal de la 5 la 3,5 după aproximativ 30 minute și apoi, timp de 3,5 ore pH-ul se menține sub 4. Deoarece pragul de descărcare a secretinei este cuprins între 4,5 și 5,0, se admite că scăderea

pH-ului bulbar determină eliberarea de secretină, care stimulează secreția pancreatică și inhibează secreția acidă a stomacului, fiind probabil una din enterogastronele eliberate prin acidifierea intestinului subțire. Efectul gastroinhibitor al secretinei este variabil la diverse specii, la om acționînd prin inhibiție competitivă, iar la cîine prin inhibiție necompetitivă. Importanța eliberării de secretină pentru inhibiția secreției gastrice indusă prin ingerare de alimente este încă în dezbatere, deoarece numai la nivelul bulbului duodenal s-ar putea realiza, în condiții obișnuite, valori de pH sub nivelul prag necesar pentru descărcarea de secretină. Valorile preprandiale ale pH-ului la nivelul bulbului duodenal variază între 2 și 6 și după ingestia de alimente ajung între 2,5 și 3,2. Gradientul de pH în interiorul bulbului duodenal este foarte mare și pH-ul sub nivelul deschiderii canalului principal pancreatic este de aproximativ 6. Se pare că bulbul duodenal ar elibera doar mici cantități de secretină răspunzătoare numai parțial pentru inhibiția gastrosecretoare.

Colecistokinina este un alt hormon intestinal inhibitor al secreției gastrice acide. Avînd aceeași secvență aminoacidică a grupării sale active ca și gastrina, CCK-PZ se fixează pe același receptor al celulelor secretoare, dar, fiind un stimulent mult mai slab decît gastrina, secreția gastrică scade.

Din extractele de mucoasă duodenală s-au mai izolat și alte polipeptide, printre care peptidul gastric inhibitor (*Gastric Inhibitory Peptide* — GIP), a cărui concentrație plasmatică crește de 5 ori după ingestia unui prînz mixt (glucide-lipide), cu un pîsc precoce datorat glucidelor și un platou atribuit lipidelor. GIP produce inhibiția puternică a secreției acide și pepsinice indusă de histamină, pentagastrină și insulină, hormonul



fiind sintetizat de celule situate în mucoasa intestinului subțire proximal (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Secreția de suc gastric indusă de gastrină, histamină sau ingerarea de alimente, este inhibată și de enteroglucagon sau de glucagonul pancreatic, datorită unui mecanism de inhibiție necompetitivă a efectului gastrinei la nivelul celulelor parietale. Glucagonul reduce de asemenea eliberarea de gastrină și irigația mucoasei gastrice. Deoarece efectele inhibitoare gastrosecreteoare ale glucagonului se produc la doze relativ mici, care pot fi realizate în timpul digestiei de proteine, se admite că acest hormon ar putea deține un rol fiziologic în inhibiția secreției gastrice (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Alte peptide, ca de exemplu, peptidul inhibitor vasoactiv (*Vasoactive Inhibitory Peptide* — VIP), cu activitate asemănătoare glucagonului sau serotoninei, inhibează de asemenea secreția gastrică, mai ales cea produsă de grăsimile parțial hidrolizate, dar importanța lor fiziologică nu este încă stabilită (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Faza intestinală a secreției gastrice este răspunzătoare pentru aproximativ 20% din totalul secreției gastrice postprandiale, are latență de 1—2 ore și odată declanșată durează peste 5 ore, până la evacuarea completă a stomacului. Revenirea progresivă a secreției gastrice la nivel bazal este urmarea intensificării activității mecanismelor inhibitoare umorale și nervoase menționate.

### Reglarea motricității gastrice

Motricitatea stomacului are la bază activitatea miogenă, reglată și adaptată permanent necesităților de

către mecanisme nervoase și umorale. Datorită acestor mecanisme stomacul are o activitate motorie minimă în perioadele interdigestive, iar în perioadele digestive regiunea fundică se relaxează adaptativ pentru a înmagazina hrana, iar în regiunea antropilorică este declanșat un puternic peristaltism, care are ca rezultat fragmentarea maximă a particulelor alimentare ingerate și constituirea chimului gastric. Evacuarea stomacului este rezultatul activității motorii antropilorice, adaptată adecvat la posibilitățile prelucrării intestinale a chimului prin reflexe duodeno-jejunale și hormonii sistemului endocrin difuz. Această activitate complexă vegetativă și endocrină este declanșată și apoi adaptată, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale chimului gastric, explicând diferențele mari ale timpului de evacuare a stomacului.

### Reglarea nervoasă a motricității gastrice

Reglarea nervoasă a motricității gastrice se realizează de către formațiunile nervoase intrinseci, a căror activitate este controlată de fibre vegetative parasimpatice și simpatice. Dovada importanței inervației vegetative extrinseci, în special a celei parasimpatice, pentru funcționalitatea și chiar pentru trofica formațiunilor nervoase intrinseci, sînt tulburările profunde ale motricității gastrice apărute la om după vagotomia tronculară, iar la ciine leziunile degenerative ale plexurilor Meissner și Auerbach.

Inervația intrinsecă este constituită din neuronii și fibrele amielinice intramurale, care formează cele 5 plexuri distincte anatomic, dar întinse corelate între ele, plexurile mucoase și submucoase avînd funcție sensibilă și plexul mienterie funcție



predominant motorie. Prin tehnici farmacologice și histochimice s-a precizat că în structura acestor plexuri se găsesc 4 tipuri diferite de fibre nervoase (4):

- fibre colinergice stimulative cu mediație colinergică;

- fibre adrenergice inhibitoare cu mediație noradrenergică;

- fibre noncolinergice stimulative cu mediație peptidergică (?);

- fibre nonadrenergice inhibitoare cu mediație peptidergică (?) sau purinergică (?).

Plexurile intramurale au rol în producerea reflexelor locale și segmentare prin care sînt reglate și adaptate adecvat secreția și motricitatea gastrică, în funcție de calitățile fizico-chimice ale alimentelor ingerate. Cu toate că aceste plexuri sînt mult mai bine individualizate la nivelul stomacului, comparativ cu alte segmente ale tractului digestiv, caracterizarea morfofuncțională a neuronilor și fibrelor care intră în componența plexurilor intramurale este încă incompletă (2, 4, 5).

Inervația extrinsecă este realizată în special de către fibre vagale și în mai mică măsură de fibre simpatice, care fac sinapsa cu unii neuroni ai plexurilor intramurale și le coordonează activitatea. Aceste fibre vegetative, majoritatea aferente, constituie căile reflexelor digestive lungi, care au centrul în formațiuni superioare ale nevraxului. Interesant de menționat este faptul că trunchiurile vegetative care se distribuie stomacului nu au o structură omogenă din punct de vedere funcțional. Astfel, nervii pneumogastrici conțin fibre eferente colinergice, dar și fibre adrenergice și fibre noncolinergice și nonadrenergice, probabil peptidergice (9). De aceea, stimularea acestor nervi provoacă efecte contrarii și anume relaxarea fundului gastric și contracția zonei antropilorice; de asemenea stimularea fibrelor motorii simpa-

tice, cu originea în ganglionii simpatici spinali, produce atât relaxarea cit și contracția stomacului, intensitatea stimulului electric nervos pentru producerea contracției fiind mai redusă comparativ cu aceea care determină relaxarea.

Activitatea motorie a stomacului diferă foarte mult în perioada interdigestivă față de perioadele digestive (a se vedea „Motricitatea gastrică”).

În perioadele interdigestive activitatea motorie a stomacului este foarte redusă, dar mai târziu se produce contracții puternice („contracțiile de foame”), ca urmare a activării impulsurilor vagale, care fac musculatura gastrică mai receptivă la ritmul electric bazal. Se admite că activitatea vagală crescută este consecința scăderii ratei utilizării tisulare a glucozei. Această modificare are loc și la nivelul centrului hipotalamic al foamei, care, fiind stimulat, activează la rîndul său nucleul dorsal bulbar al vagului, consecutiv crescînd motilitatea gastrică. Această ipoteză este susținută de constatarea că glucagonul — hormon care mărește glicemia prin intensificarea glicogenolizei și a gluconeogenezei — stimulează activitatea centrului sațietății și diminuează motilitatea gastrică, în timp ce insulina — hormon cu acțiune hipoglicemiantă — exercită efecte inverse asupra motilității gastrice (3, 7). Nivelul glicemic pare a avea o importanță redusă în producerea acestor contracții, diabeticii cu hiperglicemie și diferență mică a-v de glucoză avînd o motricitate gastrică normală.

În timpul alimentării are loc acomodarea tonusului părții proximale a stomacului, în special a regiunii fundice, care se relaxează progresiv, adaptîndu-se la volumul alimentelor ingerate fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice (relaxarea receptivă). Acest proces este doar parțial pasiv, în bună parte



fiind rezultatul unui reflex vago-vagal, declanșat prin stimularea mecanoreceptorilor faringo-esofagieni și gastrici și avînd drept cale aferentă fibre vagale. Calea eferentă este constituită de fibre vagale cu mediație peptidergică, descărcînd VIP și poate și alți hormoni cu influență inhibitoare asupra tonusului musculaturii fundului gastric (2, 4, 7). De aceea, dubla vagotomie alterează capacitatea receptivă a stomacului, acesta devenind mai puțin extensibil. Alți hormoni intestinali (gastrina și CCK) stimulează de asemenea relaxarea receptivă a stomacului, mărindu-i distensibilitatea, acțiune care nu s-a precizat dacă este prezentă și în condiții fiziologice (5).

Activitatea peristaltică a stomacului, care începe după umplerea stomacului și realizează amestecul și triturarea conținutului gastric și apoi evacuarea chimului în duoden, este consecința contracțiilor peristaltice apărute pe fondul undelor lente, dependente de activitatea ritmică de depolarizare a celulelor musculare cu funcție de *pacemaker* (a se vedea „Motricitatea gastrică”). Deși activitatea electrică și peristaltică a stomacului persistă și după denervare anatomică sau farmacologică, în condiții fiziologice ea este puternic influențată de factori nervoși și hormoni. Astfel, distensia gastrică de către alimentele ingerate stimulează mecanoreceptorii intraparietali și impulsurile, ajunse pe cale vagală la bulb, măresc concomitent tonusul părții proximale a stomacului și activează secreția și motricitatea gastrică. Vagotomia bilaterală dezorganizează ritmul electric bazal, apar focare ectopice de depolarizare, undele de contracție cu amplitudini și viteze diferite se propagă în toate direcțiile (4), iar în regiunea antrală se constată scăderea frecvenței și a amplitudinii contrac-

țiilor și chiar apariția de unde anti-peristaltice. Efectele vagotomiei sînt severe în special în primele zile după operație, dar după cîteva săptămîni ritmul normal se restabilește, persistînd încă multă vreme diminuările amplitudinii medii a potențialului *pacemaker*-ului, care de la 2,2 mV (normal) scade la 1,7 mV după vagotomia supraselectivă, la 1,3 mV după vagotomia selectivă și la 0,9 mV după vagotomia tronculară (9). Vagotomia tronculară și cea selectivă determină cele mai grave tulburări ale motricității gastrice, diminuarea contractilității și stază, uneori o adevărată gastroplegie, de aceea necesită întotdeauna asocierea unei operații de drenaj (gastroenteroanastomoză, piloroplastie). În schimb, vagotomia supraselectivă, care secționează doar fibrele colinergice cu efect inhibitor, amplifică contractilitatea antrală și accelerează evacuarea gastrică (4, 7).

Simpaticul are influențe mai puțin importante asupra motricității gastrice comparativ cu parasimpaticul, care este principalul coordonator al contracțiilor gastrice. O dovadă în acest sens este constatarea că simpatectomia farmacologică sau chirurgicală nu influențează motricitatea gastrică (3). Stimularea experimentală a fibrelor motorii simpatică sau a nervilor splanhnici poate exercita efecte stimulative sau inhibitoare asupra motilității gastrice; efectul stimulator este abolit prin simpatectomie, iar contracțiile pot fi provocate prin izoproterenol (10). În general stimularea simpaticului reduce frecvența ritmului electric bazal și viteza de propagare a undelor lente și scade intensitatea contracțiilor musculaturii circulare a stomacului, efectul realizîndu-se prin intermediul neuronilor intramurali. În condiții fiziologice efectul mediatorilor adrenergici se exer-



cită predominant asupra irigației, iar influențele asupra activităților secretorii și motorii sînt moderate (3, 7).

Evacuarea stomacului este condiționată de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor ingerate, care acționează prin influențarea atât a receptorilor gastrici, cît mai ales a receptorilor duodenali de către cantitatea și calitățile chimului gastric.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența a numeroși și variați receptori în mucoasa duodeno-jejunală. Acești receptori sînt specializați pentru perceperea stimulilor mecanici, chimici și fizico-chimici, excitarea lor fiind urmată de descărcarea de impulsuri aferente pe căile parasimpatice și simpatice. În funcție de efectele stimulării lor asupra evacuării gastrice, receptorii duodeno-jejunali se împart în două grupe:

— receptori cu efect accelerător, situați în mucoasa fundică și stimulați de distensia gastrică (mecanoreceptori), la rîndul lor de două categorii: unii cu activitate lentă, localizați la nivelul musculaturii gastrice și alții cu activitate rapidă, localizați în mucoasă și sensibili la variațiile pH-ului gastric (4);

— receptori cu efect inhibitor, situați la nivelul duodenului și jejunului proximal a căror existență este de mult dovedită, dar a căror caracterizare morfologică și funcțională este încă lacunară. Din acest grup se diferențiază 4 categorii de receptori:

a) Receptorii pH-sensibili sînt localizați în bulbul duodenal, unde densitatea lor este maximă, dar sînt prezenți și în restul duodenului. Activitatea lor depinde de prezența  $H^+$ , fiind particular de sensibili la HCl și mai puțin la acizii organici cu greutate moleculară mai mare.

Acești receptori nu funcționează ca un simplu electrod care înregistrează diferențe de potențial, mecanismul prin care ei sesizează încărcarea acidă a bulbului duodenal fiind mult mai complex. Reflexul duodenal prin stimularea receptorilor pH-sensibili din duoden este adrenergic (2).

Corelat cu receptorii pH-sensibili este și mecanismul producerii durerii, simptom cardinal în numeroase afecțiuni gastro-duodenale. Mecanismul durerii în aceste condiții este extrem de complex. La subiectul cu mucoasă normală instilarea unui acid nu provoacă durere, chiar dacă erodează mucoasa. La bolnavii ulceroși durerea apare atunci cînd suprafața ulcerăției este expusă conținutului gastric, considerîndu-se că senzația dureroasă este rezultatul expunerii terminațiilor nervoase la acid. Dar instilarea endoscopică a unei soluții de HCl pe suprafața ulcerului nu reproduce durerea caracteristică, decît la o parte din bolnavi (14). De aceea, unii autori acordă o importanță crescută în producerea durerii modificărilor inflamatorii locale (5, 7). Alți autori atribuie durerea ulceroasă contracțiilor gastrice și duodenale, deși aceste contracții nu diferă de cele prezente la subiecții martori (3). De asemenea, s-a demonstrat că și modificările circulatorii induse de contracțiile puternice pot provoca dureri. De altfel este probabil că anticolinergicele își datorează efectul antalgic mai mult reducerii contracțiilor gastrice decît diminuării secreției acide (3, 11).

b) Receptorii lipidosensibili, a căror localizare este încă necunoscută, sînt stimulați de prezența grăsimilor indiferent de structura lor, deci, atât de acizi grași cît și de grăsimi complexe (4, 7). Dar acizii grași sînt mai activi decît trigliceridele, efectul lor fiind proporțional cu lungimea lanțului de atomi de carbon.



c) Receptorii osmosensibili, situați la nivelul polului luminal al enterocitelor mucoasei duodenale, pot fi stimulați direct de osmolaritatea conținutului gastric, sau indirect prin produșii de hidroliză. Soluțiile care produc evacuarea rapidă a stomacului au osmolaritatea în jurul valorii de 250 mOsm/l (4).

d) Receptorii sensibili la proteine și aminoacizi au fost identificați recent. S-au evidențiat chiar receptori specializați pentru anumiți aminoacizi (triptofan) (2, 4).

Stimularea mecanică, chimică sau fizico-chimică a acestor receptori declanșează reflexe vegetative, unele scurte având centrul și căile în plexurile intramurale, altele lungi având căi aferente și eferente vagale și centrul în nucleul bulbar al parasimpaticului. Aceste reflexe, prin care stimularea receptorilor duodeno-jejunali determină inhibiția motilității gastrice și întârzierea evacuării chimului, se numesc reflexe entero-gastrice. Simpatectomia nu influențează aceste reflexe, în timp ce vagotomia sau extirparea plexului solar le abolește. Importanța biologică a reflexelor entero-gastrice este evidentă, aciditatea puternică, hiper- sau hipoosmolalitatea, conținutul crescut în lipide sau aminoacizi al chimului gastric, putând provoca tulburări ale digestiei și/sau absorbției intestinale și chiar tulburări ale homeostaziei organismului, declanșează reflexe inhibitoare conștind în scăderea tonusului părții superioare a stomacului și a activității pompei antropilorice, întăresc contracția pilorului, astfel întârziind evacuarea chimului în duoden.

Importanța pilorului în evacuarea gastrică este diferită la diverse specii animale, din cauza diferențelor structurii anatomofuncționale și a inervației. La om sfincterul piloric

nu este o structură musculară tonică, în fazele interdigestive orificiul piloric fiind deschis. La om, pisică și cîine musculatura pilorică circulară se relaxează ca urmare a stimulării electrice, în timp ce musculatura antrală se contractă. La cîine histamina și substanța P au efect stimulator asupra sfincterului piloric, în timp ce adrenalina, noradrenalina, prostaglandinele  $E_1$  și  $E_2$  și bradikina nu au nici un efect. Concentrațiile mari de acetilcolină produc relaxarea pilorului, efect rezistent la atropină și la  $\alpha$ - și  $\beta$ -blocați, de aceea este atribuit mediației noncolinergice și nonadrenergice. Identificarea imunohistochimică a fibrelor nervoase cu mediație peptidergică (VIP, GIP, encefaline, somatostatina, gastrină etc.) indică posibilitatea unei inhibiții peptidergice (2, 5).

#### *Reglarea endocrină a motilității gastrice*

Reglarea endocrină a motilității gastrice a fost postulată încă de multă vreme, pe baza faptului că micul stomac denervat (Heidenhain) prezintă în timpul perioadelor interdigestive contracții simultane cu cele ale marelui stomac, contracții inhibitate prin alimentare și administrare de pentagastrină. Cercetările recente au precizat că unii hormoni și candidați de hormoni, secretați de către celulele sistemului endocrin difuz din mucoasa tractului digestiv, exercită influențe importante asupra motricității gastrice.

#### *Gastrina*

Gastrina mărește frecvența undelor lente gastrice și a potențialelor de acțiune, stimulând contracțiile stomacului gol și diminuând tonusul



fundic. La ciine, gastrina produce încetinirea evacuării gastrice, această fiind probabil și la om una dintre acțiunile fiziologice ale hormonului (2). Gastrina, eliberată prin mecanisme colinergice (10, 13), acționează asupra musculaturii netede antrale prin intermediul unui receptor, diferit de cel colinergic-muscarinic și de receptorul secretinic, dar probabil comun cu cel colecistokininic. Pentagastrina inhibează contracțiile declanșate de motilină (10). Perfuzia de pentagastrină la om încetinește evacuarea gastrică, iar instilarea în stomac de bicarbonat nu modifică acest efect, demonstrând că efectele motorii și secretorii sînt independente.

### Colecistokinina

Colecistokinina inhibează de asemenea evacuarea gastrică (2, 10), relaxînd stomacul proximal și contractînd pilorul, la unele animale (cobai) efectul inhibitor al CCK fiind chiar mai puternic decît cel al gastrinei. Efectul motor antral este blocat de atropină, dar nu și cel asupra corpului gastric. Administrate simultan, gastrina se comportă ca un antagonist parțial al CCK, ambii hormoni acționînd asupra unui receptor comun. Distensia gastrică amplifică efectul motor al CCK asupra micilor stomacuri antrale și fundice. Mepiramina, un blocant al receptorilor  $H_1$ , inhibează răspunsul motor al gastrinei și CCK, demonstrînd că în motilitatea gastrică sînt implicați și receptorii  $H_1$  (10).

### Secretina

Secretina diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul și încetinește evacuarea gastrică (6, 10). Pe stomacul de ciine izolat și perfuzat

secretina nu modifică activitatea electrică bazală, dar inhibează apariția potențialelor de acțiune. Secretina este eliberată sub influența chimului acid asupra receptorilor bulbari, dar nivelul circulant mult inferior dozelor care produc efectele menționate și timpul de înjumătățire foarte scurt, fac pe mulți autori să considere efectele hormonului doar farmacologice și nu fiziologice (6).

### Somatostatina

Somatostatina administrată în perfuzie la ciini, inhibează activitatea motorie antrală și mărește tonusul piloric (10). La om distensia gastrică provoacă augmentarea motilității fără modificarea gastrinemiei, iar perfuzia de somatostatina inhibează motilitatea declanșată de distensie și întîrzie evacuarea gastrică (1, 10).

### Peptidul intestinal vasoactiv

Peptidul intestinal vasoactiv (VIP) inhibează de asemenea evacuarea gastrică și probabil că intervine în medierea relaxării receptive în timpul umplerii stomacului, deoarece în cursul acestei faze s-a constatat creșterea concentrației sale în sângele venos care drenează stomacul (5). Identificarea hormonului la nivelul fibrelor nervoase gastrice confirmă ipoteza transmiterii peptidergice în reglarea motilității gastrice (5, 10).

### Glucagonul

Glucagonul inhibează de asemenea evacuarea stomacului, dar acest efect este farmacodinamic și nu fiziologic (2).

## Motilina

Motilina sintetică mărește semnificativ la ciine frecvența potențialelor de acțiune gastrice, efect suprimat de secretină și GIP; de asemenea la ciine motilina declanșează contracții interdigestive, dar nu este activă în perioada postprandială. Atât la om cât și la ciine motilina se eliberează ca urmare a acidifierii bulbului duodenal și este inhibată de somatostatina (12). Efectele motilinei necesită prezența unui tonus vagal, de aceea vagotomia scade efectele gastrice ale hormonului. Motilina naturală, administrată la om în doze fiziologice, accentuează evacuarea gastrică fără a modifica nivelul altor hormoni gastro-intestinali.

Complexitatea mecanismelor de descărcare a hormonilor gastro-intestinali în cursul digestiei, care de abia de curând a început a fi descifrată, și mai ales numeroasele lacune ale cunoștințelor actuale asupra sistemului endocrin difuz, fac deosebit de dificilă stabilirea contribuției acestor hormoni la reglarea motilității gastrice și a altor funcții digestive.

## Corelația funcțională dintre secreția și evacuarea gastrică

Secreția și motilitatea sunt funcții gastrice deosebit de corelate, corelațiile fiind însă diferite în faza interdigestivă și în perioada postprandială.

În timpul fazei interdigestive, secreția gastrică este condiționată de ritmul circadian endogen — întreținut prin mecanisme necunoscute — și de așa-numitele cicluri secretorii și motorii, care apar periodic la interval de 1—2 ore și se manifestă prin creșterea simultană a activi-

tății motorii, asociată cu creșterea secreției gastrice, pancreatice și biliare (8). În cursul acestei activități, secreția gastrică și evacuarea gastrică sunt astfel integrate, încât volumul intragastric rămâne constant în jurul valorilor de 10—30 ml, bineînțeles cu largi variații individuale considerate fiziologice.

Ingestia alimentelor întrerupe această cinetică a echilibrului, momentul inițiator fiind creșterea volumului intragastric, constituit din volumul alimentar la care se adaugă apoi secreția gastrică crescută datorită stimulării alimentare. În timpul perioadei postprandiale, volumul secreției gastrice ajunge la un litru după 1—2 ore și apoi scade. Scăderea volumului gastric începe la o oră după alimentație, când fracția evacuată depășește rata secreției acide, scăderea marcată inițial se reduce pe parcurs, deoarece contactul componentelor alimentare cu mucoasa duodenală declanșează mecanismele inhibitorii ale evacuării (reflexele entero-gastrice).

Componentii unui regim normal se separă în 3 faze: lichide, grăsimi și solide, fiecare fază evacuându-se diferit. Componenta apoasă se evacuează rapid, dar este înlocuită de volumul secretor gastric; lichidele hiperosmolare se evacuează mai lent. Faza lipidică tinde să se separe de faza apoasă în mod fizic, proces favorizat și de poziția corpului în perioada postprandială. Evacuarea lipidelor, prin stimularea receptorilor duodenali, reprezintă un factor major în reglarea motilității stomacului. Faza solidă, heterogenă morfologic și chimic, se evacuează cel mai lent. Contracțiile antrale tind să fracționeze particulele solide mari, care sunt retropulsate în corpul gastric până la dezagregarea și suspendarea lor în faza lichidă, formă sub care vor fi evacuate. În



acest timp, solidele vor veni în contact repetat cu secreția acidopeptică, o parte a secreției acide fiind tamponată prin componenții alimentari.

Datorită acestor interacțiuni dinamice activitatea secretorie și motorie a stomacului, determinarea sim-

plă *in vivo* a secreției acide bazale și stimulate, sau determinarea *in vitro* a capacității de tamponare a alimentelor oferă doar indicii vag orientative asupra încărcării acide a bulbului, factor ce pare să dețină un rol central în patogenia ulcerului duodenal (8).

### Bibliografie selectivă

1. CHEY W. I. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology” (sub red. Gitnick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 200—234.
2. COOKE A. R., CHRISTENSEN J. — Motor Functions of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a W. B. Saunders Comp., 1978, p. 629—640.
3. DAVENPORT H. W. — Physiology of Digestive Tract, Year Book medical Publishers, Chicago, 1977.
4. GALMICHE J. P., MIGNON N., BONFILS S. — La motricité digestive, Encyclopédie Medico-Chirurgicale, 1978, 9 000 A/10, 1—14.
5. GROSSMAN M. I., BRAZIER M. A. B., LECHAGO J. — Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System, Academic Press Inc., New York, 1981.

6. HACKI W. H. — Clin. Gastroent., 1980, 9, 3, 609—632.
7. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhard Witzstock, Baden-Baden, 1976.
8. MALAGELADA J. R., LARACH J. R. — Scand. J. Gastroent., 1980, 15, suppl. 63, 115—131.
9. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie Humaine, Simep Edit., 1976.
10. ROZE C. — Gastroent. clin. Biol., 1980, 4, 600—615.
11. WALLAN A. — Scand. J. Gastroent., 1978, 114, suppl. 55, 84—95.
12. WALSH J., TOMPKINS R. K., TAYLOR I. L., LECHAGO J., HANSKY J. — Ann. intern. Med., 1979, 90, 5, 817—823.
13. WALSH J., LAM S. K. — Clin. Gastroent., 1980, 9, 3, 567—591.
14. WEITHOFER G., LANGBEIN G., LUBKE H., BLOCH R. — Z. Gastroent., 1981, 19, 5, 237—241.

### Principalii agenți umorali care reglează secreția și motilitatea gastrică

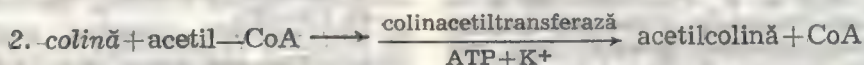
În continuare vor fi prezentate date asupra structurii, sintezei și acțiunilor principalilor agenți biochimici prin care sistemele de reglare controlează secreția și motilitatea gastrică și anume: *acetilcolina*, mediatorul chimic al parasimpaticului (sistemul principal de reglare a activităților gastrice), *gastrina*, hormon secretat de celule specifice ale sistemului endocrin gastro-intestinal, cu acțiuni fundamentale gastrosecrete, motorii și trofice, *histamina*,

amină biogenă, sintetizată în perețele gastric sub acțiunea acetilcolinei și gastrinei și care, la rândul ei, stimulează puternic secreția gastrică, acționând probabil prin intermediul *prostaglandinelor* — hormoni locali cu rol de modulatori ai acțiunii mediatorilor chimici și ai hormonilor asupra secreției și motilității gastrice.

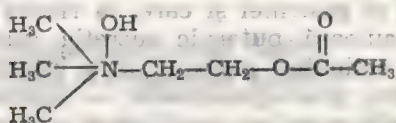
### Acetilcolina

Sistemul parasimpatic deține rolul principal în reglarea activității secretorii și motorii a stomacului. De la cercetările clasice ale lui I. P. Pavlov (26) care, studiind mecanis-

La nivelul plexului mienteric, al ganglionilor vegetativi parasimpatici și al formațiunilor terminale are loc în mod continuu biosinteza acetilcolinei, printr-un proces enzimatic în două etape:



O mică parte a acetilcolinei se află dizolvată în axoplasmă, cea mai mare parte este stocată însă în veziculele din formațiunea terminală, de unde se eliberează sub efectul influxului nervos și pătrunde în spațiul sinaptic, exercitându-și efectul asupra membranei postsinaptice, respectiv, asupra membranei celulelor efectoare. Din rezervele veziculare de acetilcolină, 15% reprezintă partea stabilă și 85% stocul de eliberare. După eliberarea rezervelor, resinteza acetilcolinei este rapidă, astfel încât debitul de mediator într-o oră poate fi de 5—6 ori mai mare decât rezerva inițială stocată în veziculele sinaptice. Eliberarea acetilcolinei se face sub influența potențialului de acțiune care, ajuns la nivelul formațiunii terminale, produce depolarizarea membranei presinaptice, cu influxul consecutiv al



202



ionilor de calciu, urmat de degranularea veziculelor și eliberarea acetilcolinei în spațiul sinaptic.

Acetilcolina își exercită efectul postsinaptic prin legarea de receptori specifici, după care este degradată instantaneu sub acțiunea colinesterazei — un sistem enzimatic heterogen de esteraze. S-a evidențiat o colinesterază adevărată, prezentă în concentrații mari la nivelul spațiului sinaptic, care hidrolizează rapid acetilcolina și mai lent analogii acesteia (butirilcolina), prezentind o afinitate mai mare față de mediatorul fiziologic. Colinesteraza adevărată se găsește în concentrații mari la nivelul substanței cenușii și în eritrocite. Pseudocolinesteraza, în schimb, se găsește mai mult în substanța albă și în plasmă și hidrolizează mai rapid analogii decât acetilcolina. Colina formată din hidroliza acetilcolinei este recaptată de terminațiile nervoase și utilizată pentru sinteza *de novo* a mediatorului (24). În urma eliberării acetilcolinei, la nivelul sinapsei se realizează o concentrație de  $10^{-7}$ — $10^{-8}$  M, care reprezintă concentrația fiziologică eficientă a mediatorului (24).

#### Acțiunile fiziologice și farmacologice ale acetilcolinei

Acetilcolina exercită efecte multiple asupra tuturor organelor care dispun de inervație colinergică, aceste efecte corespunzând celor produse de excitarea sistemului nervos parasimpatic. Acetilcolina este mediatorul colinergic în S.N.C., neuronul motor periferic, toți neuronii preganglionari, neuronii parasimpatici postganglionari, inclusiv cei ai sistemului intrinsec mienteric și se pare că este implicată și în transmiterea neurohormonală și adrenergică (4, 28). Participarea acetilcoli-

nei în diferite procese ce au loc în alte țesuturi în afară celui nervos este neclară, deși ea, împreună cu enzimele care o sintetizează și o distrug, sînt prezente nu numai la nivelul structurilor nervoase (4).

Studiile farmacologice au demonstrat că unele efecte ale acetilcolinei pot fi reproduse de nicotină, iar altele de muscarină, motiv pentru care aceste efecte au fost denumite nicotinique, respectiv, muscarinique (23, 24).

Efecte nicotinique	Efecte muscarinice
Fibrilație musculară	Creșterea secreției salivare
Convulsii tonico-clonice	Hipermotilitate digestivă, crampe, diaree
Diminuarea forței musculare, pareze	Bronhospasm, hipersecrețiile bronșică
Agitație psihomotorie	Mioză
Confuzie, ataxie, comă	Transpirații profuze Bradycardie, bloc A—V, insuficiență cardiacă.

Importanța farmacologică și terapeutică a acetilcolinei este minoră datorită degradării rapide. De aceea au fost sintetizați o serie de derivați sintetici (analogi structurali), care reproduc efectele acetilcolinei, dar nu sînt inactivați de către colinesteraze. Dintre aceste substanțe menționăm: acetil- $\beta$ -metilcolina (Metacolina), butirilcolina, carbamilcolina și carbamil- $\beta$ -metilcolina (Betanechol), utilizate pentru stimularea musculaturii striate în miastenia gravă, reducerea tensiunii intraoculare în glaucom. Betanecholul și carbacholul sînt folosiți pentru stimularea secreției gastrice (23, 24, 14, 15). Din punct de vedere clinic, două categorii de substanțe au mare importanță: inhibitorii colinesterazici și anticolinergicele.

Inhibitorii colinesterazici sînt substanțe organofosforice, larg utilizate în industrie și în agricultură (insec-

to-fungicidele). Efectul lor comun este blocarea efectului colinesterazei, avînd ca urmare lipsa degradării acetilcolinei la nivelul spațiului sinaptic și intensificarea efectului ei asupra structurilor postsinaptice. Blocarea enzimatică produsă prin aceste substanțe este ireversibilă, pentru reluarea funcției enzimatice fiind necesară resinteza colinesterazei. Tratamentul intoxicației cu aceste substanțe constă în administrarea dozelor masive de antagoniști ai receptorilor colinergici muscarinici și nicotinici, care se leagă preferențial de acești receptori, astfel încît acetilcolina nu-și mai poate exercita efectele.

*Anticolinergicele* acționează ca antagoniști ai receptorilor acetilcolinici la nivelul structurilor celulare efectoare (46) și sînt fie derivați terțiari de amoniu, cu activitate antimuscarinică — prototipul fiind atropina —, fie derivați cuaternari de amoniu, cu efect mixt, antimuscarinic și antinicotinic; majoritatea anticolinergicilor sintetici utilizați în practică aparțin acestei clase. Sensibilitatea diferitelor țesuturi la acetilcolină fiind variabilă — datorită populației heterogene de receptori —, efectele acestor anticolinergice sînt de asemenea variabile. Utilizarea acestor droguri în practica clinică urmărește scăderea secreției gastrice acide. În ultimii ani s-au depus eforturi considerabile pentru sinteza unor agenți cu efect selectiv inhibitor gastrosecretor. Un prim reprezentant farmacologic din acest grup este pirenzepina (Gastrozepin), utilizat în tratamentul ulcerelor gastro-duodenale (16, 19, 36, 46).

## Acetilcolina și funcțiile gastrice

1. Eliberarea acetilcolinei la nivel gastric. Din descrierea schematică a structurii sistemului intrinsec mi-

enteric (a se vedea „Anatomia funcțională a stomacului“) reiese că formațiunile terminale parasimpatice ajung în vecinătatea celulelor efectoare ale mucoasei gastrice secretorii și ale celulelor musculare. Inervația parasimpatcă a tubului digestiv influențează multiple activități, dintre care cele exercitate asupra stomacului sînt printre cele mai exprimate și mai bine studiate. Influențele sistemului colinergic asupra funcției pancreatice biliare și intestinale sînt mai discrete, dovadă fiind și faptul că vagotomia produce doar tulburări funcționale modeste în segmentele situate caudal de stomac.

Acetilcolina se eliberează, în condiții fiziologice, prin mecanisme reflexe, iar în condiții experimentale, prin stimularea centrului vagal bulbar prin hipoglicemia insulinică (sau produsă prin administrare de tolbutamid sau 2-deoxiglucroză) (14, 15, 27).

Eliberarea de acetilcolină din formațiunea parasimpatcă terminală în vecinătatea celulelor efectoare se poate produce prin următoarele mecanisme:

a) Distensia gastrică determină, prin stimularea unor receptori specializați pentru transmiterea informațiilor mecanice, eliberarea acetilcolinei, atît prin reflexe scurte intramurale, cît și prin reflexe lungi vago-vagale. În acest caz, receptorul de distensie transmite impulsul nervos prin fibrele aferente vagale centrului bulbar, care, pe cale descendentă, eferentă, transmite influxul stimulator neuronului postganglionar, ale cărui formațiuni terminale se distribuie celulelor parietale. Acest reflex, realizîndu-se pe căi vagale și avînd centrul în nucleul dorsal bulbar al nervului (reflex vago-vagal), poate fi blocat prin atropină. Reflexul operează în timpul fazei



gastrice când bolul alimentar stimulează mecanic receptorii de distensie. Experimental, se poate demonstra creșterea secreției acide după distensie gastrică (cu balon, sau prin introducerea unui lichid inert din punct de vedere secretor, de exemplu apă), creșterea secreției fiind proporțională cu gradul distensiei (14, 27).

b) Reflexele lungi, inițiate în faza cefalică a secreției (gust, miros, deglutiție etc.), produc eliberarea de acetilcolină, având de asemenea drept cale eferentă vagală neuronul intramural postganglionar. Acest reflex poate fi abolit prin atropină sau vagotomie.

c) Eliberarea acetilcolinei nu este în exclusivitate consecința stimulilor vagali, dovadă fiind menținerea eliberării de acetilcolină din mucoasa gastrică după secționarea nervilor vagi, care nu afectează nici activitatea colinesterazei și nici a colinacetiltransferazei din mucoasa gastrică (44). Această constatare demonstrează că participarea nervului vag la transmiterea colinergică este doar parțială, sistemul intrinsec mienteric dispunând de căi proprii de transmitere colinergică independente de vag. De altfel și trunchiul nervului vag conține fibre cu transmitere peptidergică, iar la nivelul plexului mienteric se pare că neuronii cu transmitere colinergică sînt intercalați cu cei cu transmitere peptidergică, cu efect stimulator sau inhibitor. Lista candidaților de mediatori noncolinergici și nonadrenergici include: ATP-ul (transmitere purinergică), substanța P, VIP (transmitere peptidergică), prostaglandinele, aminoacizi (glicina, acidul L-glutamic, acidul L-aspartic), histamina (13, 44). Implicațiile acestora în eliberarea endogenă a acetilcolinei sînt necunoscute, prezența lor însă la nivelul neuronilor plexu-

lui mienteric și a elementelor endocrine, este dovedită prin studii imunohistochimice.

Eliberarea de acetilcolină poate fi reprodusă experimental prin hipoglicemia insulinică, ce reprezintă un stimul eficient al centrului vagal bulbar. Insulina produce o stimulare dependentă de doză a secreției gastrice acide, care atinge valori maxime la doze de 0,2 U/kg corp (14, 18, 35, 47), doză după care glicemia scade la valori sub 40—50 mg/100 ml. Secreția astfel stimulată nu este însă în exclusivitate colinergică, întrucît în cursul hipoglicemiei se eliberează și catecolamine și gastrină, care influențează de asemenea răspunsul secretor acid (14, 27, 35). Unii autori utilizează pentru producerea hipoglicemiei tolbutamida, sau 2-deoxiglucosa, care intră în competiție cu glucoza la nivelul celulei nervoase, fiind metabolizată preferențial. Din cauza efectelor secundare cardiace și hepatice 2-deoxiglucosa nu poate fi folosită în clinică (18, 39); de asemenea stimularea secreției gastrice acide prin administrarea de substanțe colinomimetice (Carbachol, Betanecol) poate fi produsă doar la animale, deoarece efectele secundare ale dozelor eficiente fiziologic nu permit utilizarea lor la om (14). Efectul acestor analogi față de mediatorul original este moderat, reprezentînd 30—40% din secreția maximală stimulată cu histamină sau pentagastrină (27).

2. Efectul acetilcolinei asupra secreției gastrice acide. Acetilcolina eliberată la nivelul celulelor efectoare își exercită efectul asupra secreției gastrice prin 3 mecanisme: (14, 27) (fig. 79).

a) Stimularea directă a celulelor parietale reprezintă principalul efect al acetilcolinei, efect ce se desfășoară după tiparul unei interacțiuni

de tip mediator-receptor. Acest efect se confundă cu însuși mecanismul intim al acetilcolinei, care se leagă de receptorii muscarinici ai celulelor parietale, declanșând o serie de procese biochimice intra-

varițiilor gastrinемiei în cursul fazelor secreției gastrice acide. Astfel, la cîine, perfuzia antrului cu doze succesive de acetilcolină (15—500  $\mu\text{g/ml}$ ) duce la creșterea, dependentă de doză, a secreției acide

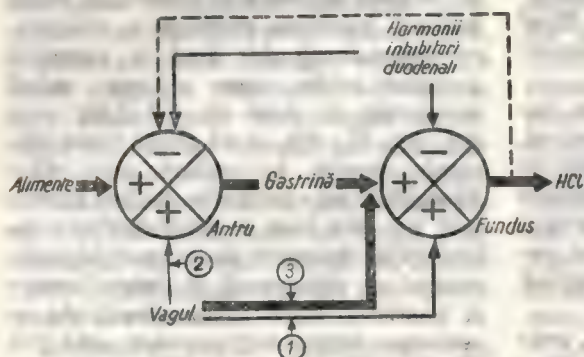


Fig. 79 — Reprezentare schematică a mecanismelor prin care acționează acetilcolina asupra secreției gastrice acide. 1) stimularea directă a celulelor parietale fundice, 2) stimularea secreției de gastrină și 3) sensibilizarea celulelor parietale la secretagogi.

celulare (care vor fi descrise la sfîrșitul capitoului), a căror expresie va fi creșterea secreției de  $\text{H}^+$ . Contribuția acetilcolinei la stimularea secreției gastrice acide este dificil de apreciat la nivelul mucoasei intacte, întrucît în condiții fiziologice celulele parietale sînt în permanență expuse interacțiunilor dintre secretagogi (14, 15, 27, 41). Administrarea analogilor stabili ai acetilcolinei (Betanechol, Carbachol), produce stimularea modestă a secreției stomacului normal inervat, reprezentînd doar 30—40% din secreția maximală (27). Asocierea cu alți secretagogi (histamină, penta-gastrină) declanșează însă un răspuns secretor maximal, ceea ce confirmă *in vivo* existența interacțiunilor dintre secretagogi (41). Aceste date au fost confirmate recent prin utilizarea celulelor parietale izolate (40, 41).

b) Eliberarea colinergică a gastrinei și histaminei (fig. 80) a fost demonstrată atît prin studii efectuate pe animale de experiență, cît și prin determinări radioimunologice ale

în micul stomac Heidenhain, secreție ce reprezintă 20% din secreția maximală (27). Prînzul fictiv și hi-

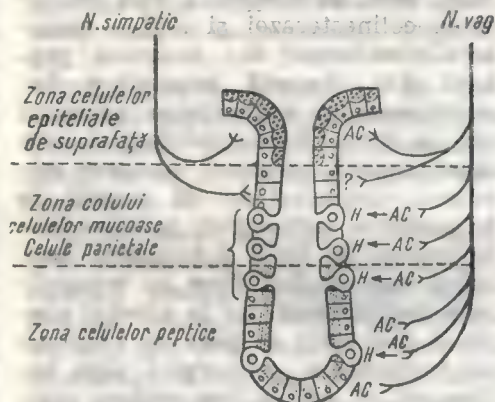


Fig. 80 — Reprezentare schematică a inervației celulelor glandelor gastrice. AC — acetilcolina descărcată de terminațiile colinergice acționează direct asupra celulelor principale, H-AC — acetilcolina care influențează celulele parietale prin sinteza și eliberarea de histamină (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

poglicemia insulinică determină la cîine creșterea gastrinемiei, demonstrînd eliberarea colinergică a gastrinei. La om, prînzul fictiv (prin



masticăția unui aliment neurmată de deglutiție) duce la creșterea moderată, dar semnificativă a gastrinei, alături de creșterea secreției gastrice acide (48). Aceste efecte, atât la ciine, cât și la om, pot fi blocate de atropină (27, 48). Nicotina și blocanții ganglionari de tipul hexametonului nu elimină efectul direct al acetilcolinei. Excitarea vagului induce însă eliberarea gastrinei și prin mecanisme noncolinergice, fapt demonstrat prin creșterea eliberării postalimentare de gastrină la ciine după dozele mici de atropină (48). Atropina blochează probabil fibrele colinergice inhibitoare, dar nu și fibrele noncolinergice stimulatorie asupra descărcării de gastrină, prin mediație probabil peptidergică (bombesina?) (44, 48).

Gastrinemia crește semnificativ după toate formele de vagotomie (14, 27, 48), ca urmare atât a înlăturării fibrelor colinergice inhibitoare cât și a lipsei inhibiției eliberării de gastrină prin scăderea secreției gastrice acide. Detaliile asupra acestor mecanisme sînt prezentate în capitoul fiziologiei gastrinei.

Rolul acetilcolinei în eliberarea histaminei este controversat. Încercările de a determina eliberarea histaminei după administrarea acetilcolinei au rămas fără succes pînă nu demult; recent, s-a reușit evidențierea la șobolan a eliberării de histamină din mastocitele peritoneale, efect ce desigur nu poate fi transpus la nivelul elementelor histaminiformatoare din mucoasa gastrică (10).

c) Creșterea sensibilității celulelor parietale la secretagogi este un alt mecanism prin care acetilcolina stimulează secreția gastrică. Nici un secretagog al celulelor parietale nu acționează independent, ci prin interacțiune cu ceilalți stimulatori ai secreției gastrice acide. Acest lucru este sugerat de lipsa de specificitate

a inhibitorilor secreției acide: cimetidina și atropina, deși farmacologic sînt inhibitori specifici ai receptorilor histaminici, respectiv, acetilcolinici, inhibează *in vivo* nu numai secreția posthistaminică sau colinergică, ci și pe cea gastrinică. Interdependența secretagogilor este dovedită și de faptul că administrarea lor concomitentă declanșează un răspuns secretor potențat (27). Un alt argument în sprijinul interacțiunii este scăderea răspunsului secretor la histamină și pentagastrină după vagotomie: secționarea nervului vag scade răspunsul secretor acid după administrarea dozelor maxime de histamină și pentagastrină cu 40% față de valorile dinainte de vagotomie, iar administrarea substanțelor colinomimetice restabilește sensibilitatea celulelor parietale la ceilalți secretagogi (14, 27, 26, 41). Scăderea sensibilității celulelor parietale după vagotomie este totuși controversată, întrucît la nivelul mucoasei gastrice acetilcolina se eliberează din elementele plexului mienteric și după secționarea nervilor vagi (27). Eliberarea în condiții bazale a acetilcolinei conferă însă o sensibilitate tonică, de fond, celulelor parietale față de histamină și gastrină.

Existența interacțiunilor dintre secretagogi a fost confirmată prin studiile farmacologice efectuate pe celule parietale izolate (40, 41). Urmărind comportamentul unor parametri metabolici celulari ca expresie a activității secretorii (creșterea consumului de oxigen, captarea de aminopirină), s-a constatat că în prezența histaminei, acetilcolina potențează efectul gastrinei.

3. Acetilcolina și secreția de pepsină. Mecanismul colinergic reprezintă cel mai puternic stimul pentru eliberarea de pepsină (fig. 81). În stare bazală, există un debit pep-

sinic redus, datorat tonusului colinergic permanent. În cursul secreției gastrice stimulate, mecanismul colinergic acționează pe calea reflexelor vago-vagale și intramurale și asupra celulelor pepsinice. Populația

tor celule. Debitul bazal de FI este excedentar față de nevoile fiziologice. Stimularea colinergică declanșează creșterea eliberării de FI, care decurge apoi similar cu modificările secreției gastrice acide.



Fig. 81 — Schema mecanismelor care stimulează secreția de pepsinogen și activarea pepsinei (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

celulară principală, secretoare de pepsinogeni, este heterogenă, iar stimularea colinergică probabil că nu acționează decât asupra celulelor principale fundice (27). Eliberarea de pepsină poate fi produsă prin substanțe colinomimetice și hipoglicemie insulinică, pentru atingerea debitului maximal de pepsină fiind necesare însă doze mai mari de insulină decât pentru stimularea maximală a secreției acide (14). Atropina este un inhibitor puternic al secreției de pepsină stimulată vagal, sau prin histamină sau pentagastrină. Vagotomia scade cu 45—50% debitul pepsinic stimulată prin pentagastrină, iar colinomimeticele restaurează valorile debitului pepsinic la nivel preoperator (14, 27).

**4. Acetilcolina și secreția de factor intrinsec.** Factorul intrinsec, fiind o glicoproteină produsă de celulele parietale, secreția ei este supusă reglării funcției globale a aces-

**5. Acetilcolina și reglarea motilității gastrice.** Motilitatea gastrică rezultă din activitatea musculaturii netede gastrice dispusă în 3 straturi: un strat longitudinal extern, un strat mijlociu circular — absent în regiunea cardiei și bine reprezentat la nivelul pilorului — și un strat oblic intern. Musculara mucoasei reprezintă un al 4-lea strat, foarte fin, constituit din fibre musculare subțiri, care uneori pătrund între glandele gastrice.

Influențele vegetative parasimpatice ajung la nivelul peretelui gastric pe calea nervilor vagi și cele simpatice pe calea nervilor spinali dorsali 6—10, de unde fibrele preganglionare ajung la ganglionul celiac, iar cele postganglionare, de-a lungul traectelor vasculare, ajung la nivelul peretelui gastric. Fibrele vegetative de ambele origini intră în contact cu elementele sistemului nervos mienteric, constituite din



cele 5 plexuri, distincte anatomic, dar interdependente funcțional. Fibrele motorii care își au originea în acest sistem sînt probabil fibre cu transmitere colinergică, adrenergică și peptidergică (6, 27). Dar în reglarea motricității gastrice sînt implicați și hormonii gastro-intestinali. Dificultatea studiului acestor mecanisme rezidă în faptul că nu s-a reușit crearea unui model experimental prin care să se studieze efectul izolat al hormonilor sau al nervilor, deoarece denervarea afectează eliberarea și efectul hormonilor și invers, hormonii modulează activitatea nervoasă (6, 12, 13).

Activitatea musculaturii netede gastrice, înregistrată electromiografic, prezintă două elemente: activitatea bazală, reprezentată de undele electrice lente (ritmul bazal sau *pacemaker*-ul gastric) și potențialele de acțiune. Undele electrice bazale își au originea în stratul muscular longitudinal și iau naștere prin depolarizarea membranei sarcolemale, ritmul electric bazal este stereotip, are o frecvență constantă și este independent de frecvența contracțiilor musculare gastrice. Originea acestor potențiale se află la nivelul fibrelor musculare ale porțiunii mijlocii a curburii mari, de unde se propagă spre antru. Aceste unde electrice nu declanșează contracții, funcția lor probabilă fiind integrarea contracțiilor segmentale distale.

Potențialele de acțiune se prezintă sub forma oscilațiilor solitare, ample, ce se suprapun pe activitatea electrică bazală și corespund contracțiilor musculaturii gastrice. În timp ce activitatea bazală este autonomă și constantă, potențialele de acțiune stau sub influența reglării nervoase și hormonale.

Fenomenelor electrice le corespund activități contractile complexe. Contracțiile tonice și peristal-

tice ale musculaturii gastrice sînt sincronizate cu actul alimentar. În faza interdigestivă, contracțiile sînt absente sau reduse. Umplerea gastrică este pe de o parte un fenomen pasiv, pe de altă parte este reglată de așa-numita relaxare receptivă activă a porțiunii fundice superioare a stomacului. Această relaxare, inițiată de deglutiție, continuă în tot timpul umplerii stomacului. Urmează o fază de contracții tonice și peristaltice, care încep în porțiunea mijlocie a corpului gastric și se amplifică progresiv spre antru, contracțiile peristaltice terminîndu-se printr-o sistolă antropilorică. După caracterul lor electromiografic, s-au descris 3 tipuri de contracții (12, 27). Funcția acestora este amestecarea conținutului gastric și propulsarea lui spre antru. Spre sfîrșitul evacuării gastrice apar unde antropilorice retrograde (retropulsie), prin care se împiedică evacuarea alimentelor insuficient fracționate și amestecate cu suc gastric.

Reglarea acestei activități mio-electrice este nervoasă și umorală. Relaxarea receptivă a segmentului gastric proximal se realizează sub control colinergic inhibitor, fiind vorba de un reflex vago-vagal. Partea aferentă a reflexului este inițiată de stimularea fibrelor ascendente vagale prin deglutiție, pe cale eferentă transmițîndu-se impulsul inhibitor, care determină relaxarea porțiunii proximale gastrice, cu scăderea presiunii intragastrice (6, 7). Deși mecanismul vagal pare a fi principal, experimental s-a arătat că gastrina stimulează contracțiile acestui segment, iar secretina și colecistokinina le inhibează. Importanța fiziologică a acestor efecte hormonale este încă neclară (27).

Activitatea contractilă a segmentului gastric distal este inițiată de potențialele de acțiune, care pot fi



declanșate de distensia gastrică, stimularea nervoasă și factorii endocrini. Rolul central revine nervului vag, a cărui stimulare crește frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune și implicit, a contracțiilor gastrice. Injectarea acetilcolinei în artera gastrică crește de asemenea activitatea contractilă gastrică, iar vagotomia scade frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune, dar nu modifică activitatea electrică bazală, generată de sistemul autonom mienteric (12, 13, 27).

Evacuarea gastrică este reglată pe cale reflexă, în funcție de starea de agregare și compoziția chimică a alimentelor; în mucoasa duodenală sunt localizați osmo- și chemoceptori, care stimulați de soluții hiperosmolare, grăsimi și aciditate, declanșează pe căi de conducere extrinseci (vagale) și intramurale reflexe entero-gastrice cu rol inhibitor asupra evacuării gastrice. Splahnicectomia nu influențează evacuarea gastrică, în timp ce vagotomia accelerează evacuarea gastrică (27). Inhibiția evacuării gastrice prin acidifierea bulbului se poate realiza și printr-un mecanism adrenergic (5). Implicațiile transmiterii peptidergice în fenomenele motricității gastrice sunt încă incomplet documentate (6, 44).

#### *Mecanismele biochimice de acțiune ale acetilcolinei*

Studiile farmacologice din ultimul timp au evidențiat că o serie de hormoni și neurotransmițători inițiază efectele lor prin interacțiuni specifice cu membrana celulelor efectoare (17, 34). În această privință, acetilcolina este una dintre substanțele cel mai bine studiate, conceptul de receptor fiind postulat de Langley, care studiind efectul nicotinei și curarei a sugerat existența unei

„substanțe receptive“ celulare (17). Studiile ulterioare ale lui Clark au identificat în 1926 efectele nicotinique și muscarinice ale acetilcolinei. Cercetările asidue și minuțioase din ultimele două decenii s-au concretizat prin identificarea și caracterizarea biochimică a receptorilor colinergici.

**Receptorii colinergici.** Din punct de vedere farmacologic, efectele acetilcolinei sunt de tip nicotinic și muscarinic. Efectele nicotinique se instalează brusc, sunt de scurtă durată, se manifestă la nivelul joncțiunilor neuromusculare și sunt blocate de excesul de nicotină, curară și  $\alpha$ -bungarotoxină. Efectele muscarinice se instalează lent, sunt prelungite, se manifestă la nivelul organelor efectoare cu inervație parasimpatică (24) și sunt blocate de atropină și anticolinergicele de sinteză.

Receptorii colinergici sunt proteine membranare care reacționează într-o modalitate specifică cu acetilcolina, legarea acetilcolinei de receptor — sinonimă cu activarea receptorului — aducând după sine schimbarea permeabilității ionice a membranei celulei efectoare. Criteriile teoretice pentru stabilirea unei interacțiuni de tip receptor-mediator (45) sunt expuse în capitolul referitor la receptorii histaminici.

**Receptorii nicotinici** se află la nivelul joncțiunii neuromusculare. Acetilcolina, sintetizată și stocată la nivelul joncțiunii, este eliberată în cursul depolarizării membranei presinaptice prin degranularea veziculelor de stocaj. Pătruns în spațiul sinaptic, mediatorul se leagă specific și cu mare afinitate de receptorul membranei postsinaptice, modificând permeabilitatea acesteia pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ , în urma acestor deplasări ionice, generându-se un curent de acțiune (22). Existența re-



ceptorului nicotinic a fost demonstrată prin legarea specifică a mediatorului marcat radioactiv sau a analogilor săi, precum și a antagoniștilor radioactivi (21, 22, 34). Izolarea și purificarea receptorului nicotinic de membrană este rezolvată, iar studiul distribuției acestor receptori a relevat existența lor, alături de joncțiunea neuromusculară, și în diferite structuri ale S.N.C. (17, 22). Demonstrarea anticorpilor antireceptor colinergic-nicotinic la 80% din bolnavii cu miastenie gravă a confirmat importanța fiziologică a acestor receptori (21). În urma acestor studii s-a precizat că receptorul nicotinic este o glicoproteină cu greutatea moleculară 250 000—500 000, constituită din mai multe subunități de cîte 40 000 daltoni, avînd o formă inelară, cu diametrul de 8—9 nm.

Receptorii muscarinici au fost evidențiați inițial la nivelul sistemului nervos central, ulterior fiind descoperiți și pe celulele efectoare, prin utilizarea agoniştilor și antagoniştilor marcați radioactiv ( $H_3$ -atropina,  $H_3$ -propililbenzilcolina etc.) (17, 22). Receptorii muscarinici reprezintă marea majoritate a receptorilor colinergici din S.N.C., concentrația lor fiind deosebit de mare la nivelul telencefalului (22). Recent, prezența lor a fost dovedită și la nivelul eritrocitelor și a miocardului (29, 38). Se pare că proprietățile chimice și farmacologice ale receptorilor muscarinici identificați în diferite organe sînt deosebite (29, 38). Caracterizarea biochimică a receptorilor muscarinici nu s-a reușit încă (22).

Prezența receptorilor muscarinici la nivelul celulelor parietale este sugerată de rezultatele studiilor efectuate pe celulele parietale izolate. Specificitatea acțiunii acetilcolinei și a substanțelor colinomimeti-

ce asupra celulelor parietale este dovedită de faptul că acumularea de aminopirină și creșterea consumului de oxigen, ca efecte ale acetilcolinei (sau carbacolului), sînt inhibitate numai de atropină, dar nu și de blocanții receptorilor  $H_2$ , de tipul cimetidinei sau metiamidei (40, 41). Studiul constantei de disociere a agoniştilor și antagoniştilor acetilcolinei a demonstrat caracterul de tip interacțiune mediator-receptor al acestor procese. Compararea constantei de disociere a atropinei de receptorul celulei parietale, cu rezultatele obținute pe alte țesuturi, a demonstrat similaritatea acestor receptori muscarinici.

Dar introducerea unui derivat tricyclic —pirenzepina— în studiul farmacologic al receptorilor muscarinici, a demonstrat heterogenitatea acestor receptori. Această substanță s-a dovedit a fi un inhibitor selectiv al receptorilor muscarinici gastrici, întrucît *in vivo* deprimă intens secreția gastrică acidă (19, 35), dar comparativ cu atropina, efectele secundare asupra altor organe (frecvența cardiacă, motilitatea digestivă etc.) sînt abolite sau mult mai moderate, permițînd astfel diferențierea receptorilor muscarinici. De altfel, studiul legării atropinei de structurile S.N.C. a permis izolarea a două categorii de receptori muscarinici unii cu afinitate mare, alții cu afinitate redusă. Ulterior, această heterogenitate a receptorilor muscarinici s-a confirmat la nivelul organelor efectoare periferice (16).

#### *Modificările biochimice celulare produse de acetilcolină*

Interacțiunea dintre acetilcolină și receptorul colinergic de membrană declanșează modificări biochimice membranare și intracelulare, pînă în

prezent incomplet cunoscute. Datele neurofiziologice, privind biochimia și biofizica transmiterii colinergice la nivelul joncțiunii neuromusculare cu transmitere nicotinică, au precizat modificările permeabilității pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  în urma interacțiunii mediator-receptor, deplasarea ionică generind potențialul de acțiune ce se propagă prin celula efectoare.

Efectele biochimice ale interacțiunii acetilcolinei cu receptorul muscarinic al celulei parietale sînt mai puțin cunoscute, mai ușor fiind a spune prin ce mecanisme nu acționează acetilcolina (41). Este clar că mesagerul secundar al acetilcolinei este diferit de cel al histaminei, pentru că în timp ce stimularea cu histamină a acestor celule duce la acumularea intracelulară de cAMP, carbacolul nu are acest efect (40, 41); în schimb, acetilcolina potențează acțiunea histaminei, ceea ce înseamnă că efectele intracelulare ale acestor mediatori sînt parțial convergente. Datele inițiale, după care stimularea colinergică produce la cîine creșterea conținutului mucoasei în cGMP (5), au fost infirmate ulterior prin studiile pe celule parietale izolate, unde carbacolul nu produce acumularea intracelulară de cGMP (40, 41).

Modificările permeabilității de membrană pentru calciu ar putea reprezenta un efect al acetilcolinei, datele acumulate în acest sens fiind însă indirecte și insuficiente. Calciul este considerat un veritabil mesager intracelular secundar, interacțiunea lui cu nucleotidele ciclice în reglarea activității unor enzime — fosfodiesteraza, proteinkinaza, anhidraza carbonică — fiind deosebit de complexe. Majoritatea datelor care atestă rolul calciului au fost obținute pe alte celule secretorii (glande salivare, pancreas) sau contrac-

tile (5), motiv pentru care nu pot fi transpuse în cazul celulelor parietale.

Activarea anhidrazei carbonice prin acetilcolină. Cercetările efectuate de Pușcaș și colab., utilizînd preparate de anhidrază carbonică purificată de proveniență eritrocitară, au demonstrat că, alături de histamină (35), acetilcolina este un activator direct al anhidrazei carbonice. Activarea enzimatică este dependentă de doză și apare la concentrații cuprinse între  $10^{-10}$  și  $10^{-3}$ , domeniu ce corespunde nivelului fiziologic al mediatorului în diferite țesuturi (24). Efectul maxim al acetilcolinei apare între  $10^{-5}$  și  $10^{-6}$  M, cînd activitatea enzimei crește de la  $2\,050 \pm 236$  U.E. la  $2\,900 \pm 312$  U.E. (37). Activitatea anhidrazei carbonice prin acetilcolină este specific inhibată de atropină, motiv care permite presupunerea că pe molecula anhidrazei carbonice își pot găsi sediul receptorii de tip muscarinic. Cercetările mai recente (36) au demonstrat inhibiția anhidrazei carbonice, dependentă de doză, prin pirenzepină, inhibitor specific muscarinic.

#### *Interacțiunile acetilcolinei cu alți secretagogi*

Histamina, gastrina și acetilcolina acționează asupra unor receptori specifici ai celulelor parietale, fapt evident dacă se studiază efectul separat al secretagogilor și antagoniștilor lor asupra celulei parietale izolate. Astfel, cimetidina inhibează răspunsul celular obținut prin histamină (adică creșterea consumului de oxigen și acumularea de aminopirină), dar nu și răspunsul provocat de gastrină sau carbacol. Aceste constatări sînt neconcordante cu nespecificitatea acestor inhibitori *in vivo*. Explicația acestei neconcor-



dante stă în existența interacțiunilor potențatoare dintre secretagogi. Teoretic, o astfel de interacțiune apare între doi stimulenți (secretagogi) atunci când răspunsul obținut prin asocierea lor în doze subliminare este mai mare decât cel obținut cu fiecare în parte, precum și cu suma lor (41). Studiile pe celule parietale izolate au demonstrat că, în prezența histaminei, ceilalți secretagogi își potențează reciproc efectul de stimulare a secreției gastrice acide; existența celor 3 receptori precum și a acestor interacțiuni au sugerat ipoteza unui model funcțional al celulei parietale expus în capitolul referitor la histamină.

Recent, Pușcaș și colab. au demonstrat existența acestor interacțiuni dintre secretagogi la nivelul anhidrazei carbonice, enzimă cu funcție cheie în producerea secreției gastrice acide (7, 37). În lumina acestor rezultate, anhidraza carbonică apare ca sediul probabil al receptorilor histaminici, gastrinici și muscarinici, deținând un complex rol în reglarea secreției acide. Atât la nivelul celulelor izolate, cât și al anhidrazei carbonice, interacțiunile potențatoare nu apar decât în prezența concentrațiilor fiziologice de histamină; astfel, în timp ce acetilcolina amplifică răspunsul secretor al histaminei, asocierea dintre

gastrină și acetilcolină nu duce la interacțiune potențatoare decât în prezența histaminei (37, 40, 41).

**Concluzii.** Acetilcolina este mediatorul colinergic al transmiterii influxului nervos la nivelul S.N.C., al sistemului nervos vegetativ parasimpatic și, în parte, al sistemului autonom mienteric al tubului digestiv. Studiile de neurofiziologie și farmacologie au demonstrat existența receptorilor nicotinici și muscarinici, ultimii fiind implicați în mecanismul de producere a secreției gastrice acide. În condiții fiziologice, acetilcolina intervine în toate fazele secreției gastrice acide, intervenție ce se realizează pe seama căilor reflexe vago-vagale și intramurale. Acetilcolina își exercită efectul asupra secreției gastrice acide pe 3 căi, prin stimularea directă a celulelor parietale, eliberarea de gastrină și sensibilizarea celulelor parietale la efectul altor secretagogi. Mecanismul intracelular al acetilcolinei la nivelul celulelor efectoare nu este cunoscut. Contrar altor mediatori, în cazul acetilcolinei nu se cunoaște mesagerul intracelular secundar. Rolul acetilcolinei în activarea anhidrazei carbonice și interacțiunile potențatoare dintre secretagogi reprezintă explicații posibile privind mecanismul de acțiune al mediatorului colinergic.

### *Bibliografie selectivă*

1. BABSKY E. B., KHODOROV B. I., KOSITSKY G. I., ZUBHOV A. A. — Human Physiology. Mir Publishers, Moscova, 1977, vol 1, pag. 229—248.
2. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. Medicală București, 1978, pag. 678—700.
3. BLOCK L. H., TENSCHERT W., LOCHER R., SIEGENTHALER W., VETTER W. — Klin. Wschr., 1981, 59, 355—363.
4. BROOKS F. P. — Nervous Control of Gastrointestinal Function. Neurophysiological Considerations. In: „Progress in Gastroenterology” (sub red. Glass J. B. J.), vol. III, 1977, Grune & Stratton, New York, 375—395.
5. CASE R. M., GOEBELL H. — Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract, MTP Press, 1976.
6. COOKE A. R., CHRISTIANSEN J. — Motor Function of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 629—640.

7. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, Year Book Medical Publ., Chicago, 1978.
8. DAVISON J. S., SCHOFIELD B. — *Pflügers Arch. Europ. Physiol.*, 1980, 386, 53—57.
9. DOCKRAY G. J., TRACY H. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1980, 306, 473—480.
10. FANTOZZI R., MASINI E., BLANDINA F., MANNSIONI T., BANNISACCHI P. G. — *Nature (Lond.)*, 1978, 272, 473—474.
11. FORTE J. G., MACHEN T. E., OBRINK K. J. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1980, 42, 111—126.
12. GALMICHE J. P., MIGNON M., BONFILS S. — La motricité digestive, *Encycl. Méd.-Chir.*, 9 000 A<sup>10</sup> 4, Paris, 1978, p. 1—14.
13. GOYAL R. K. — Neurology of the Gut. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 156—175.
14. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion, in *Gastrointestinal Disease*, Op. cit., 1978, p. 640—660.
15. GROSSMAN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
- 15a. GROZA P. — Reglarea secreției gastrice. Edit. Acad. R.S.R., București, 1969.
16. HAMMER R. — Bindungsstudien mit Pirenzepin am muskarinischen Rezeptor, in *Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin* (sub red. Blum A. L., Hammer R.), Karl Demeter Verlag, 1978, p. 49—53.
17. HOLLENBERG M. D. — *Pharmacol. Rev.*, 1979, 30, 4, 393—410.
18. ISENBERG J. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease“, Op. cit., p. 714—728.
19. JENNEWEIN H. M. — Pharmacologische Unterschiede zwischen Pirenzepin und Atropin, in *Die Behandlung des Ulcus Pepticum mit Pirenzepin*, Op. cit., p. 41—49.
20. JORDAN F. H. — *Ann. Surg.*, 1976, 184, 6, 659—671.
21. KALIES I., KALDEN J. R., HEINZ F., JANZEN R. W. CH., LACHENMAYER L. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 875—881.
22. KATO G., AGID Y. — *Nouv. Presse méd.*, 1979, 29, 8, 2 407—2 411.
23. KOOCHE H., ADDICKS K. — Morphologische Grundlagen des peripheren vegetativen Nervensystems, in *Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems* de A. Sturm-W. Birkmayer, VEB Gustav Fischer, Jena, 1976, p. 1—139.
24. KNOLL J. — Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapesta, 1978, vol. I, p. 223—232.
25. KNUTSON U., OLBE L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1974, 9, 191.
26. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLESKY J. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 3, 392—400.
27. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinale Physiologie*, Verlag Gerhard Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
28. LEVENSTON S. A., SHAH S. D., CRYER P. E. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 374—380.
29. MANTIONE CH. R., HANIN I. — *Molec. Pharmac.*, 1980, 18, 28—32.
30. MAYER G., ARNOLD R., FEURLE G., FUCHS K., KETTERER H., TRACK N. S., CREUTZFELDT W. — *Scand. J. Gastroent.*, 1974, 9, 703.
31. MOZSIK GY., NAGY L., TARNOK F., VIZI F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, 36, 1, 1—29.
32. MOZSIK GY., KUTAS J., NAGY L., TARNOK F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, 36, 4, 459—466.
33. PARSONS E., BUNCE T., BLAKEMORE C., RASMUSSEN C. — Pharmacological studies on the gastric antisecretory agent, pirenzepine, in *Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepine*, Op. cit., p. 26—35.
34. POLLET R. J., LEYER G. S. — *Ann. intern. med.*, 1980, 92, 5, 663—680.
35. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Ed. medicală, București, 1978.
36. PUȘCAȘ I., BUZAS GH., SURANYI P., DOMUTA M. — *Drug. Res.*, 1981, 31, 1, 408—410.
37. PUȘCAȘ I. și colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, 17, 1, 57—75.
38. ROSENBERGER L. B., YAMAMURA H. L., ROESKE W. R. — *J. biol. Chem.*, 1980, 255, 3, 820—823.
39. RUCKLEY C. V. — *Clin. Gastroent.*, 1973, 2, 2, 413—425.
40. SOLL A. H. — *J. clin. Invest.*, 1978, 61, 381—389.
41. SOLL A. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
42. SOLL A. H., WOLLIN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 5, E 444—450.
43. STENQUIST B., REHFELD J. F., OLBE L. — *Gut*, 1979, 20, 1 020—1 027.
44. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 517—543.
45. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 3, E 284—294.



46. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 14, suppl. 55, 84—95.  
 47. WALDUM H. L., BURHOL P. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 259—266.

48. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.  
 49. WORMSLEY K. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, suppl. 63, 94—105.

## Gastrina

Gastrina este polipeptidul cel mai bine studiat dintre hormonii gastro-intestinali (35). Existența gastrinei a fost presupusă de Edkins în anul 1905, care a obținut stimularea secreției gastrice la pisică injectând un extract de mucoasă antrală (33, 35). Inițial s-a presupus că efectul se datorează histaminei (33), dar Komarov în 1938 a obținut un extract antral lipsit de histamină, care stimula secreția gastrică acidă. Ulterior, Grossman a demonstrat că distensia gastrică produce creșterea secreției gastrice acide în micul stomac izolat, printr-un mecanism noncolinergic (33). Controversele legate de existența gastrinei s-au încheiat în anul 1964, când Gregory și Tracy au izolat gastrina din antrul gastric (13, 14) și apoi după scurt timp McGuigan a preparat anticorpi față de gastrina circulantă și a identificat structurile celulare secretoare de gastrină (12). Yalow și Berson au pus la punct tehnica determinării radioimunologice a gastrinei (37), iar prin imunofluorescență, cromatografie, radioimunologie s-au putut efectua determinări cantitative și calitative ale gastrinei din sânge și țesuturi (12, 16). Astfel s-a precizat existența a mai multe tipuri de gastrină și, ulterior, după determinarea structurii lor biochimice, s-a reușit sinteza gastrinelor (12).

### Substratul morfologic al secreției de gastrină

Celulele secretoare de gastrină fac parte din sistemul endocrin gastro-intestinal difuz, care formează un veritabil organ endocrin disemi-

nat de-a lungul tractului alimentar, secretând hormoni gastro-intestinali (11, 12, 18). Alături de activitatea endocrină, caracteristica comună a acestor celule este argirofilia și captarea și decarboxilarea precursorilor aminici (histidina, 5-OH-triptamina), proprietate care a stat la baza grupării acestor celule de către Pearse (21) într-un sistem denumit APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) — (a se vedea „Anatomia funcțională a stomacului”).

Celulele secretoare de gastrină (celule G) sînt prezente la nivelul porțiunii medii a glandelor pilorice și antrale, numărul lor reducându-se progresiv în duodenul proximal și fiind rare în mucoasa jejunală. Prezența, în mod normal, a celulelor G în pancreas este controversată (33). Celulele gastrinice sînt plate și prezintă o prelungire ce se întinde pînă la nivelul mucoasei, au membrana apicală prevăzută cu microvilozități, la nivelul cărora se găsesc probabil receptori pentru stimularea și inhibiția eliberării de gastrină, iar în citoplasmă au grănule de secreție caracteristice (33). La nivelul antrului, celulele gastrinice se dispun în vecinătatea celulelor D, secretoare de somatostatina, cu rol inhibitor asupra eliberării de gastrină, proporția normală dintre celulele G:D fiind de 7:1 și crescînd pînă la 70:1 în cazul hiperplaziei celulelor G (36).

Mucoasa antrală conține pe gram 5—25 μg gastrină determinabilă radioimunologic, concentrația duodenală reprezintă doar 10% din cea antrală, iar cea jejunală este neglijabilă (33). La nivelul antrului pre-

domină gastrina 17, iar în duoden gastrina 34. Pancreasul conține cantități infime de gastrină imunoreactivă, ce nu diferă semnificativ de cea găsită în țesuturile de control (33). Recent gastrina a fost identificată și la nivelul sistemului nervos central, atribuindu-i-se și o funcție peptidergică (29, 35), neconfirmată ulterior (35).

*Formele moleculare, heterogenitatea, semnificația biologică și metabolismul gastrinei*

În cursul procedeele de extracție și purificare a gastrinei din țesuturile tumorale secretează ce conțin cantități mari de hormon, au fost identificate mai multe forme moleculare ale gastrinei. Cercetările inițiale efectuate de Gregory și Tracy au dus la izolarea din țesutul tumoral al bolnavilor cu sindrom Zollinger-Ellison a două fracțiuni moleculare, notate cu G-I și G-II, ambele forme având o variantă sulfa-

logică a gastrinei (12, 25, 35). Unele dintre rezultatele acestor determinări sînt contradictorii, deoarece metoda radioimunologică nu este dependentă de funcția și activitatea biologică a substanței și de aceea precursori hormonal și artefacte metodologice pot influența acuratețea și interpretarea rezultatelor (11, 12).

Actualmente se acceptă existența a trei forme moleculare de gastrină, cu identitate radioimunologică distinctă și activitate biologică proprie (stimularea secreției gastrice acide) (33, 35): gastrina mică (*little gastrin*), un polipeptid compus din 17 aminoacizi, gastrina mare (*big gastrin*), formată dintr-un lanț de 34 de aminoacizi și gastrina 14 (mini-gastrina). Fiecare formă moleculară prezentînd o variantă sulfată și una nesulfată (sulfatarea nu afectează activitatea biologică a lor), în realitate există deci 3 perechi de gastrină: G-17, G-17 S; G-34, G-34 S și G-14, G-14 S. Secvența aminoaci-

	Greutate moleculară	Secvență aminoacidică
1. „Big-big Gastrin”	21.000	Necunoscută
2. Gastrina mare	3.839	$\begin{array}{cccccccccccccccccccc} 5 & 10 & 15 & 20 & 25 & 30 & 34 \\ \text{Glu-Leu-Gly-Pro-Glu-His-Pro-Ser-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-} \\ \text{Lys-Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-} \\ \text{Met-Asp-Phe-NH}_2 \\ \text{R} \end{array}$
3. Gastrina mică	2.098	$\begin{array}{cccccccccccccccc} 5 & 10 & 15 \\ \text{Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-} \\ \text{Asp-Phe-NH}_2 \\ \text{R} \end{array}$
4. Minigastrina	1.647	$\begin{array}{cccccccccccc} 5 & 10 \\ \text{Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2 \\ \text{R} \end{array}$

Fig. 82 — Diversele forme moleculare de gastrină și structura lor aminoacidică.

tată și una nesulfată (13, 15). Investigațiile ulterioare, utilizînd tehnici mai sensibile și mai specifice, au demonstrat, ca și în cazul altor hormoni (insulină, parathormon), heterogenitatea imunologică și bio-

zilor diferitelor forme moleculare este stabilită (11), făcînd posibilă sinteza lor (fig. 82).

În afara acestor componente, s-au mai identificat radioimunologic alte 3 substanțe inactive biologic și big



*big gastrin*, cu molecula cea mai mare, care apare ca rezultat al inhibiției proteice nespecifice din sistemul radioimunologic (12), componenta I, situată electroforetic între G-34 și big big-gastrina și gastrina 13 (G-13), care este de fapt tridecapeptidul N-terminal al G-17, identificat în țesutul tumoral secretor de gastrină (35).

Esențial pentru activitatea biologică este tetrapeptidul COOH-terminal al moleculelor de gastrină (format din 4 aminoacizi diferiți ca secvență în cele 3 forme moleculare). Această fracțiune reproduce toate efectele fiziologice ale gastrinelor, fiind de 6 ori mai activă decât G-17. Produsul comercial denumit penta-gastrină, constituit din acest tetrapeptid căreia i s-a adăugat din motive tehnologice  $\beta$ -alanina, exercită efectele gastrinelor naturale G-17 și G-34. Activitatea biologică a gastrinelor umane naturale sau sintetice este de regulă similară celor animale, deși există și câteva diferențe în ceea ce privește secvența, imunogenicitatea și activitatea lor (11, 12). Efectul stimulator al gastrinelor naturale este dependent de doză și de forma moleculară, pentru obținerea unui răspuns secretor, G-17 fiind de 7—8 ori mai activă decât G-34, iar răspunsul secretor determinat de concentrații molare identice de G-17 și G-34 fiind diferit atât cantitativ cât și ca durată de timp (33, 35).

*Gastrina mică* (G-17), se compune din 17 aminoacizi și are o formă sulfată și una nesulfată la nivelul restului tirozinic. Ea reprezintă 90% din gastrina totală antrală proporția dintre G-17 și G-34 scăzând progresiv dinspre antru spre duoden. Spre deosebire de raportul tisular, nivelul circulant al G-17 este foarte redus și dificil de determinat, forma majoră circulantă fiind

G-34; stimularea alimentară duce însă la creșterea de 4 ori a G-17, față de G-34 care crește doar de două ori, așa cum au demonstrat datele radioimunologice și cromatografice recente (1, 33, 35).

*Gastrina mare* (G-34), compusă din 34 de aminoacizi a căror secvență este stabilită (11), este forma circulatorie majoră prezentă la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, anemie pernicioasă și alte forme de hipergastrinemii. Inițial, în mod analog insulinei, s-a crezut că este prohormonul gastrinei G-17, dar ulterior s-a confirmat că posedă activitate biologică proprie. În condiții normale G-34 reprezintă 95% din gastrinemia circulantă.

*Clearance*-ul metabolic al formelor moleculare de gastrină este diferit. Timpul de înjumătățire al G-17 este de 5—6 minute (33, 35), proporția epurării plasmatice fiind asemănătoare pentru forma nesulfată și sulfată. Acest *clearance* rapid ar explica nivelul plasmatic scăzut al G-17 și răspunsul secretor prompt provocat de ea. G-34, cu nivel plasmatic ridicat, are timpul de înjumătățire 40—50 minute, ceea ce explică răspunsul secretor prelungit. Datorită acestor diferențe de eliberare și metabolism, se consideră că G-17 are rol în reglarea răspunsului secretor postprandial, iar G-34 produce stimularea prelungită a secreției și efectul trofic (19, 35, 22).

Rinichiul pare a fi organul principal de degradare a gastrinei, deoarece concentrația gastrinei totale este semnificativ scăzută în vena renală față de cea din artera renală, iar la animale nefrectomizate gastrinemia este crescută (35). Cercetări foarte recente sugerează însă că gastrina este degradată în multiple organe la nivel capilar. Ficatul are rol minor în metabolismul gastrinei.



## Efectele fiziologice ale gastrinei (22, 34, 35)

**Stimularea secreției de  $H^+$ .** Gastrina este considerată mediatorul endocrin al stimulării secreției gastrice acide, alături de histamină (mediatorul paracrin) și acetilcolina (mediatorul neurocrin) (23, 27). Studiile efectuate pe celulele parietale izolate de amfibian și cîine au dat însă rezultate discordante față de efectul *in vivo*, gastrina nestimulînd celula parietală izolată. Mecanismul intracelular prin care acționează gastrina este controversat, nefiind încă precizat dacă celula parietală dispune de receptori specifici pentru gastrină. Takeuchi (30), utilizînd gastrină marcată cu  $^{131}I$ , a obținut legarea specifică cu mare afinitate a hormonului pe preparatul din mucoasa gastrică, dar aceasta conținea și elemente neparietale. Mediatorul intracelular al acțiunii gastrinice nu se cunoaște, dar este cert că gastrina nu acționează prin acumularea intracelulară de nucleotizi ciclici (cAMP, cGMP) (26). Cercetările efectuate de Pușcaș (24) au demonstrat că gastrina administrată în concentrații farmacologice ( $10^{-3}$ — $10^{-7}$  M) activează direct anhidraza carbonică eritrocitară purificată și pe cea din mucoasa gastrică, iar în doze fiziologice ( $10^{-10}$ — $10^{-7}$  M) potențează activarea enzimei produsă de histamină și acetilcolină. După alte opinii, la nivelul mucoasei gastrice gastrina duce la eliberarea histaminei, care, conform teoriei lui Code, este mediatorul final al stimulărilor (23, 27, 33). Grossman și Konturek (27) au elaborat un model funcțional, conform căruia celula parietală ar dispune de 3 receptori (pentru histamină, acetilcolină și gastrină), stimularea unuia crescînd sensibilitatea celorlalți doi receptori, iar blo-

carea unui receptor (cu atropină sau cimetidină) diminuînd sensibilitatea față de secretagogii specifici. G-17 este de 7 ori mai activă în ceea ce privește stimularea secreției acide decît G-34, iar celelalte forme moleculare identificate imunologic nu posedă această proprietate.

**Efectul gastrinei asupra secreției de pepsină.** Gastrina și pentagastrina, administrate în doze ce stimulează maximal secreția gastrică acidă, produc creșterea debitului de pepsinogen (fig. 81). Răspunsul variază în funcție de calea de administrare și tipul administrării: administrarea gastrinei sau a pentagastrinei i.v. în bol produce un răspuns prompt, iar în perfuzie are un efect mai prelungit, în platou (22, 34).

**Efectul gastrinei asupra pancreasului exocrin.** Gastrina și pentagastrina în doze mici par să nu afecteze debitul electrolitic și enzimatic al pancreasului (26, 35), iar eliberarea endogenă de gastrină prin distensie antrală nu mărește secreția de bicarbonați în suculele pancreatice (26). Dozele mari cresc însă atît secreția electrolitică, cît și pe cea enzimatică. Acțiunea secretinei asupra pancreasului exocrin, dar nu și cea a CCK-PZ, este potențată de gastrină (35). La bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison s-au înregistrat atît valori scăzute cît și crescute ale componentelor electrolitici pancreatici, în aceste condiții hipergastrinemia, prin creșterea secreției gastrice acide, întreținînd o acidifiere permanentă a bulbului, cu eliberare consecutivă de secretină și CCK-PZ (20, 26, 35).

**Efectul gastrinei asupra motilității gastro-intestinale.** Gastrina, alături de ceilalți hormoni gastro-intestinali, contribuie la reglarea complexă a motilității tubului digestiv. Cercetările recente au evidențiat că gastrina, împreună cu motilina,



cresc tonusul sfincterului esofagian inferior, dar nu contribuie la menținerea tonusului bazal (10, 22). Administrarea gastrinei în perfuzie crește tonusul sfincterului esofagian inferior și crește motilitatea intestinală, dependent de doză (10, 11), în timp ce CCK-PZ, secretina, GIP și VIP o scad. Intervenția acestor hormoni în reglarea motricității în condiții fiziologice este pusă la îndoială, existând păreri că aceste efecte sînt de tip farmacologic (10). S-a mai demonstrat experimental relaxarea pilorului.

**Inhibiția resorbției și a electroliților la nivelul intestinului.** Gastrina exercită acest efect doar în cazul administrării unor doze mari. Alături de alți factori endocrini, acest efect ar explica apariția frecventă a diareei în sindromul Zollinger-Ellison și în adenomatoza endocrină multiplă de tip I (sindromul Wermer).

**Efectele hemodinamice ale gastrinei.** Studiile experimentale au demonstrat că gastrina și pentagastrina cresc, dependent de doză, debitul vascular splanhnic, în special în aria gastrică și pancreatico-duodenală, fără a modifica însă parametrii circulatori generali (frecvența cardiacă, debitul cardiac și T.A.) (11, 12, 33).

**Efectul trofic al gastrinei.** Pornind de la unele premize clinice, printre care hiperplazia mucoasei gastrice la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison și apariția gastritei atrofile în cazul hipogastrinemiei, s-a presupus că gastrina are un efect trofic asupra mucoasei gastrice (19). Ulterior, acest efect a fost demonstrat, nu numai pentru gastrină, dar și pentru alți hormoni gastro-intestinali. Studiile efectuate cu aminoacizi marcați au

arătat că gastrina stimulează incorporarea acestora în diferite structuri celulare, de unde s-a tras concluzia că hormonul favorizează sinteza de proteine.

La nivelul stomacului, gastrina stimulează sinteza de ADN, efect trofic ce interesează doar aria oxintică, nu și antrul (19). Administrarea experimentală de pentagastrină la șobolani antrectomizați restaurează conținutul de ADN și ARN al mucoasei gastrice și duodenale. Urmărirea incorporării timidinei marcate cu  $^3\text{H}$  arată creșterea ratei de sinteză a acizilor nucleici. Gastrinile naturale, în primul rînd G-34, dar și G-17, sînt mult mai active în acest sens, decît pentagastrina. Deși ambele forme moleculare sînt active din punct de vedere trofic, se pare că G-34 are un efect mai pronunțat (12, 19). Cercetări efectuate pe voluntari sănătoși au reprodus efectele trofice ale pentagastrinei și gastrinei (19), dar din cauză că aceste rezultate au fost obținute cu gastrină exogenă, confirmarea efectului trofic al gastrinei endogene în condiții normale rămîne de dovedit.

Pe lângă efectul trofic asupra mucoasei gastrice, gastrina exercită un efect similar asupra altor segmente ale tubului digestiv (duoden, intestinul subțire, colon, pancreas), dar nu și asupra esofagului, ficatului și al organelor extradigestive (19).

### *Eliberarea gastrinei*

Eliberarea gastrinei se efectuează sub influența a 4 mecanisme: excitația vagală, distensia gastrică, stimularea alimentară și stimularea umorală, dinamica eliberării fiind diferențiată în funcție de mecanismul declanșator (fig. 76). În condiții fiziologice și patologice se realizează modalități intricate de eliberare a gastrinei.

a) *Stimularea vagală* este bine dovedit că determină eliberare de gastrină, atât la animale cât și la om (4, 7, 34, 35, 31). Acest efect este abolit de vagotomie și de dozele mari de atropină (fig. 83), dovedind că

crește gastrinemia la oameni după prinzul fictiv (29, 35). În aceste condiții, atropina probabil blochează fibrele colinergice vagale, dar nu și pe cele noncolinergice, cu transmitere peptidergică (prin bombesină),

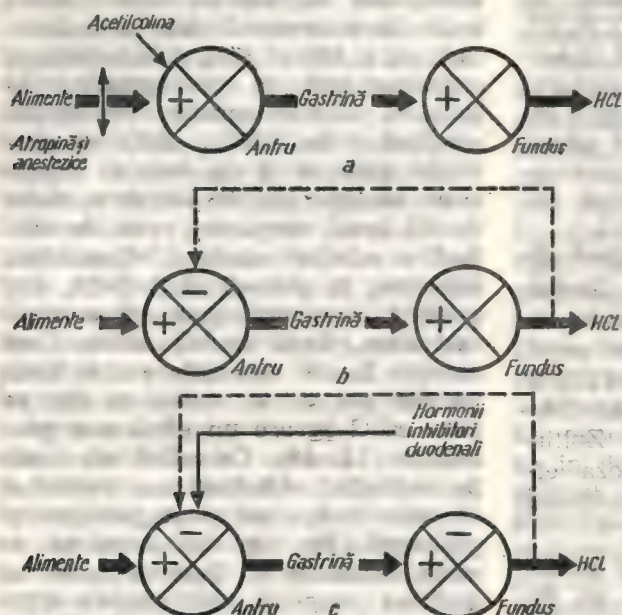


Fig. 83 — Schema mecanismelor controlului descărcărilor de gastrină a) acțiunea stimulantă a alimentelor blocată de atropină și de anestezia mucoasei. b) inhibarea descărcării de de feedback negativ exercitat de aciditatea sucului gastric (săgeată discontinuă). c) hormonii duodenali (secretina CCK, enterogastronul) exercită acțiune inhibitoare simultană asupra antrului (eliberarea de gastrină) și asupra fundusului gastric (secreția de HCl) (săgeată continuă).

se datorează unui mecanism colinergic stimulator (4, 35). În condiții fiziologice, stimularea vagală acționează deci asupra celulelor parietale prin eliberarea atât de gastrină cât și de acetilcolină. La om, prinzul fictiv (ce pune în funcție faza cefalică a secreției gastrice acide) sau hipoglicemia insulinică produc creșterea eliberării de gastrină, efect abolit de vagotomie și blocat de atropină (31, 33, 35). Aplicarea locală (topică) de acetilcolină pe mucoasa antrală la cîine stimulează eliberarea de gastrină. Cercetările recente au furnizat date care sugerează că eliberarea vagală a gastrinei ar dispune și de un mecanism noncolinergic: astfel, atropina în doze mici crește gastrinemia la cîine și la om, iar hipoglicemia insulinică

existența acestor fibre fiind demonstrată în antrul uman și stomacul de șobolan (29). Mecanismul prin care insulina crește gastrinemia după vagotomie nu este elucidat. S-a sugerat rolul epinefrinei (28, 35), deși experimental nu s-a reușit modificarea gastrinemiei prin blocanți  $\alpha$ - și/sau  $\beta$ -adrenergici. La bolnavii cu feocromocitom,  $\alpha$ -blocanții scad eliberarea de gastrină (28).

b) *Distensia gastrică* provoacă efecte diferite la animale și la om. La cîine, distensia izolată a antrului și a regiunii fundice eliberează gastrină (5, 33, 35), efect ce poate fi blocat de atropină, ceea ce dovedește că este mediat de un reflex colinergic local (reflex piloro-oxintic) (5). În schimb, la om distensia stomacului intact stimulează secreția



gastrică acidă, dar nu crește semnificativ gastrinemia (32, 35).

c) *Stimularea alimentară* a descărcărilor de gastrină a fost demonstrată pentru o serie de alimente cu compoziție chimică diferită (proteine, hidrolizate de proteine, peptone). Dintre aminoacizi cei mai activi sînt triptofanul și fenilalanina, care stimulează atât secreția gastrică acidă, cît și eliberarea de gastrină (33, 35). Administrarea lor intravenos sau direct în intestinul subțire crește doar secreția gastrică acidă, fără eliberare de gastrină, dovedind că este vorba de un mecanism chimic și nu umoral. Creșterea gastrinemiei serice prin stimularea alimentară se face predominant pe seama G-17, cu acțiune mai puternică asupra secreției acide (35).

Corelația dintre creșterea gastrinemiei și răspunsul secretor acid integrat este semnificativă statistic. Studiile dinamice au indicat că G-17 este mediatorul major al secreției acide postprandiale, administrarea aminoacizilor sau peptonelor, împreună cu distensia gastrică, amplificînd eliberarea gastrinei. În schimb, este nesigur că gastrina ar fi implicată și în faza intestinală a secreției, deoarece infuzia directă de alimente în duoden crește gastrinemia, în timp ce peptonele nu produc același răspuns (35). Un argument pentru intervenția gastrinei în faza intestinală a secreției gastrice ar fi creșterea gastrinemiei după alimentație la bolnavii cu operație de tip Bilioth.

Alcoolul aplicat local produce eliberarea gastrinei la cline, efect inconsistent la om (12), iar cofeina, care stimulează secreția gastrică acidă, nu modifică gastrinemia (33).

d) *Stimularea umorală* a eliberării de gastrină a fost dovedită pentru calciu și unui hormon gastro-intestinali.

Calciul crește eliberarea de gastrină atît administrat local cît și intravenos. Deși se cunoaște implicarea calciului în numeroase sisteme secretorii, mecanismul intim prin care ionii de calciu eliberează gastrina, nu este încă elucidat (23). De altfel, intervenția calciului în stimularea secreției gastrice acide este complexă, ionii de calciu avînd și un efect direct asupra celulelor parietale, la nivelul cărora activează anhidraza și potențează efectul histaminei (23). Răspunsul secretor gastric este deosebit de exprimat la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, efect care stă la baza unui test secretor pentru diferențierea acestui sindrom de alte hipergastrinemii.

Bombesina, polipeptid izolat din pielea de broască, este un stimulent puternic al eliberării de gastrină (35), prin intervenția unui mecanism vagal de tip peptidergic (29). În sfîrșit, după cum s-a mai menționat, intervenția sistemului simpato-adrenergic în eliberarea gastrinei este controversată.

### *Inhibiția secreției de gastrină*

Inhibiția secreției de gastrină se realizează prin mecanisme multiple: inhibiție vagală, inhibiție prin HCl și inhibiție chimică (prin polipeptide) (fig. 76).

a) *Inhibiția vagală* se explică prin faptul că vagul, alături de fibre stimulatorie colinergice și noncolinergice (peptidergice), conține și fibre inhibitoare asupra eliberării de gastrină. Această afirmație se bazează pe constatarea că atropina crește eliberarea de gastrină după hipoglicemie insulinică, precum și pe creșterea gastrinemiei după unele forme de vagotomie (7, 31, 35), deși aceste rezultate nu au fost întotdeauna concordante (31). Dovada directă a posibilității inhibiției eliberării de



gastrină prin mecanism vagal ar fi faptul că analogii acetilcolinei (betanechol), inhibează eliberarea gastrinei produsă de bombesină la câine (35). La bolnavii cu ulcer duodenal, la care au fost practicate diferite tipuri de vagotomie, gastrina prezintă creșteri variabile peste nivelul pre-operator în funcție de tipul operației: vagotomia tronculară, excluzând atât fibrele stimulatoare cât și cele inhibitoare, produce o creștere mai moderată a gastrinemiei decât vagotomia selectivă sau supraselectivă, prin care se înlătură doar fibrele stimulatoare, nu și cele inhibitoare. Completarea intervenției cu antrectomie abolește acest fenomen. Concluzia acestor rezultate este că fibrele colinergice inhibitoare sînt repartizate la nivelul fundusului, eliberarea de gastrină făcîndu-se pe seama rezervelor antrale și nu extragastrice, astfel explicîndu-se lipsa sau răspunsul moderat gastrinic după vagotomie tronculară.

b) *Aciditatea gastrică*, atât în condiții normale cât și în patologie (ulcerul duodenal), inhibează toți stimulenții care produc direct eliberarea de gastrină din celulele G antrale. Scăderea pH-ului luminal sub 2,5 este suficientă pentru suprimarea eliberării de gastrină în proporție de peste 80%, printr-un mecanism de *feedback* negativ. Acțiunea inhibitoare a HCl se manifestă predominant în faza de stimulare a eliberării de gastrină, efectul fiind minim sau absent în condițiile repausului digestiv și, deci, nu afectează gastrinemia bazală. Stările prelungite de hipo- sau anaciditate produc însă creșterea gastrinemiei bazale și stimulate, prin hiperplazia celulelor G, ca efect al suprimării mecanismului de *feedback* negativ (18). Acțiunea HCl afectează direct celulele G, efectul menținîndu-se și după anestezia locală sau denervare.

c) *Inhibiția chimică* a eliberării de gastrină și a efectului ei asupra celulelor parietale a fost dovedită pentru cel puțin 6 hormoni peptidici: secretină, glucagon, VIP, GIP, somatostatina și calcitonina. Aceste efecte sînt produse însă de doze farmacologice, de aceea importanța lor fiziologică și fiziopatologică rămîne încă nedovedită.

*Secretina* inhibează secreția gastrică (motiv pentru care a fost propusă de Grossman pentru tratamentul ulcerului duodenal) și eliberarea gastrinei, antagonizează efectul stimulant al gastrinei asupra motilității gastro-esofagiene; inhibează efectul trofic al gastrinei (stimularea sintezei de ADN) și reduce fluxul sanguin al mucoasei gastrice (35).

*Glucagonul*, alături de acțiunea sa principală hiperglicemiantă, inhibează eliberarea gastrinei și secreția gastrică acidă stimulată prin pentagastrină și excitarea vagală; totodată, reduce și motilitatea tractului gastro-intestinal. Enteroglucagonul, secretat de celulele endocrine de tip A din corpul gastric și mucoasa duodenală, exercită aceleași efecte ca și glucagonul pancreatic, dar de intensitate mai redusă (22).

*Peptidul inhibitor gastric* (GIP — *Gastric Inhibitory Peptide*), recent identificat, prezentînd unele analogii structurale cu glucagonul, inhibează eliberarea de gastrină și secreția gastrică după hipoglicemie insulinică și pentagastrină; de asemenea exercită efecte inhibitoare asupra secreției de pepsină și asupra motilității gastrice (22).

*Peptidul intestinal vasomotor* (VIP — *Vasomotor Intestinal Peptide*) are acțiune vasodilatatoare periferică, dar inhibează și eliberarea de gastrină și secreția acidă și pepsinică stimulată prin pentagastrină și histamină (22, 12).



*Somatostatina*, hormon secretat de către celulele D, inhibează eliberarea de gastrină, insulină, glucagon, secretină, CCK-PZ și motilină. Deoarece nivelul circulant al somatostatinei este extrem de scăzut, i se atribuie un rol local, prin efect paracrin (36), fiind demonstrată inhibiția eliberării de gastrină și a secreției gastrice prin administrarea intraluminală a hormonului (9). Secreția de somatostatină crește după administrarea de secretină, bombesină, calcitonină și gastrină (2, 3). Celulele D, fiind distribuite atât în antru cit și în zona oxintică, se presupune că somatostatina, alături de inhibiția eliberării de gastrină, are și efect direct asupra celulelor parietale (3).

*Calcitonina* produce scăderea, dependentă de doză, a eliberării de gastrină, scădere corelată cu creșterea somatostatinei. Prin acest efect supresiv asupra eliberării de gastrină, s-a sugerat că hormonul ar fi un reglator fiziologic al secreției gastrice. S-a mai preconizat că efectul calcitoninei s-ar realiza prin intermediul calciului, dar s-a demonstrat că dozele de calcitonină ce produc inhibiția eliberării gastrinei nu modifică nici calcemia, nici conținutul în calciu al țesutului antral (2).

Rolul unor *prostaglandine* în reglarea eliberării de gastrină este discutabil. Până în prezent, s-a demonstrat că  $\text{PGE}_1$ , administrată local, inhibează eliberarea de gastrină, pe când administrată intravenos este inefficientă (12).

*Efecte terapeutice asupra eliberării de gastrină.* Terapia ulcerului gastro-duodenal, indiferent de forma ei, se adresează în mod principal scăderii pH-ului gastric, prin neutralizarea HCl secretat, prin blocarea receptorilor, sau prin inhibiția producerii de acid clorhidric. După

aplicarea acestor terapii, gastrinemia ar trebui să crească, dat fiind rolul HCl în reglarea eliberării de gastrină și dependența acestui proces de pH-ul intraluminal. Dar, rezultatele determinărilor clinico-experimentale sînt contradictorii. Diferiți autori au raportat că după alcalinizare intragastrică nu se modifică gastrinemia (8, 33). Recent, s-a descris însă posibilitatea creșterii gastrinemiei după terapia antiacidă, cu condiția ca doza și durata administrării combinației antiacide să fie suficient de mari (8). Reeder atrage atenția asupra creșterii gastrinemiei după administrarea antiacidelor cu conținut de calciu (8), dar creșterile ale gastrinemiei apar și după alte preparate (hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu și chiar bicarbonat de sodiu). Alături de scăderea pH-ului intragastric, se presupune că în creșterea eliberării de gastrină ar interveni și hiperosmolaritatea produsă de aceste substanțe (8). Creșterea gastrinemiei după administrare de antiacizi este mai pronunțată la bolnavii cu ulcer duodenal.

Cimetidina administrată intravenos nu modifică gastrinemia la cîine (17), iar la om nu modifică nici gastrinemia bazală și nici răspunsul gastric după hipoglicemia insulinică sau stimularea alimentară (13, 11). Scăderea pronunțată a secreției gastrice acide, corelată cu lipsa modificării eliberării de gastrină, au impus cimetidina în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison (11, 20, 33).

*Dinamica eliberării și inhibiției secreției de gastrină în reglarea secreției gastrice acide*

Eliberarea și inhibiția gastrinei realizîndu-se prin mecanisme complexe, interacțiunea acestora are un rol determinant în reglarea secreției



gastrice acide. În condiții bazale, se consideră că eliberarea gastrinei se află sub controlul inhibiției colinergice (35). Raportul dintre G-17/G-34 (în condiții bazale 2:1) reflectă repartizarea elementelor morfologice de-a lungul tractului gastro-duodenal. De altfel, corelația dintre valorile gastrinemiei bazale și valorile integrate ale secreției gastrice bazale este inconsistentă, supusă oscilațiilor intra- și interindividuale. În faza cefalică, stimularea secreției gastrice este colinergică vagală, stimularea alimentară luminală reprezentând faza gastrică (gastrinică) a secreției, G-17 fiind

componentă majoră, răspunzătoare de secreția postprandială. Sensibilitatea individuală a celulelor parietale față de G-17 endogenă face ca valorile secreției acide bazale și stimulate să nu se coreleze întotdeauna semnificativ cu valorile actuale ale gastrinemiei (35). Răspunsul secretor acid depinde și de masa celulelor parietale, iar din punct de vedere anatomico-funcțional se consideră că în general masa celulelor parietale este invers proporțională cu masa celulelor gastrinice. Aceste caractere fiind condiționate genetic (6, 11, 35), heterogenitatea condițiilor fiziologice și fiziopatologice este aparentă.

### Bibliografie selectivă

1. BYRNESS D. J., YOUNG J. D., CHRISTOLM D. J., LAZARUS I. — *Brit. med. J.*, 1970, II, 626—29.
2. CHIBA T., TAMINATO T. și colab. — *Gut*, 1980, 21, 94—97.
3. CHIBA T., TAMINATO T. și colab. — *Endocrinology*, 1980, 106, 1, 145—149.
4. CSENDES A., WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 257—263.
5. DEBAS H. T., KONTUREK S. J., WALSH J. H. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 526—532.
6. ELLIS A., WOODROW J. C. — *Gut*, 1979, 20, 760—762.
7. EMAS S., SVENSSON S. O., LILJA B. — *Surgery*, 1980, 87, 294—299.
8. FEURLE G. E. — *Klin. Wschr.*, 1977, 55, 1 039—1 042.
9. FIDDIAN-GREEN R. G., PITTENGER G., KOTHARY P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 305—309.
10. FOX S., BEHAR J. — *Clin. Gastroent.*, 1979, 8, 1, 37—52.
11. GITNICK G. L. — *Current Gastroenterology and Hepatology*, Houghton-Mifflin, Boston, 1980.
12. GLASS J. B. J. — *Progress in Gastroenterology*, vol. III, Grune & Stratton, New York, 1977.
13. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Gut*, 1984, 5, 103—117.
14. GREGORY R. A., — *Harvey Lect.*, 1968, 64, 121—155.
15. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *The Chemistry of the Gastrin. Some Recent Advances. International Symposium on Gastrointestinal Hormones*

- (ed. J. C. Thompson), University of Texas Press, 1974, Galveston, Texas.
16. HANSKY J., KORMAN M. G. — *Clin. Gastroent.*, 1978, 2, 275—291.
17. HIRSCHOWITZ B. I., GIBSON R. G. — *Amer. J. Gastroent.*, 1978, 70, 437—447.
18. JOHNSON L. R. — *Gut Hormones on Growth of Gastrointestinal Mucosa. In: „Endocrinology of the Gut (ed. Chey W. Y., Brooks S. P.), Charles B. Slack Inc., New Jersey 1974, p. 163—177.*
19. LANKISCH P. G. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 773—784.
20. MARSHALL B. J., SETTLES R. H. — *Postgrad. Med.*, 1980, 68, 1, 39—50.
21. PEARSE A. G. E. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 211—22.
22. PHILIPP J. — *Med. Klin.*, 1976, 71, 48, 2 093—2 102.
23. PUȘCAȘ I. — *Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală*, Edit. medicală, București, 1978.
24. PUȘCAȘ I., CHIU A. și colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, 17, 1, 57—75.
25. SAMLOFF M. I. — *Genetic and Other Heterogeneities in Ulcer Disease, Drug Ther.*, 1979, 20—21.
26. SCHAPIRO H., ROSATO F. E., JACKSON N. J., DREILING D. A. — *Amer. J. Gastroent.*, 1979, 71, 53—60.
27. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
28. STADIL F., REHFELD J. E. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 210—215.
29. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 517—543.
30. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 3, E 284—E 294.



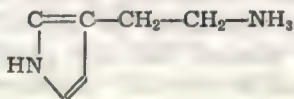
31. WALSH J. H., YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 16—21.
32. WALSH J. H. — Interpretation of Serum Gastrin Values. In: „Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management“ (ed. Sleisenger M. H., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1973.
33. WALSH J. H. — Gastrointestinal Peptide Hormones and Other Biologically Active Peptides. In: „Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management“, ed. a II-a (ed. Sleisenger M. H., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1978, p. 107—147.
34. WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 1 324—1 334.
35. WALSH J. H., LAM S. K. — *Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.
36. WALSH J. H., TOMPKINS R. T., TAYLOR I. L., LECHAGO J., HANSKY J. — *Ann. intern. Med.*, 1979, 90, 5, 817—828.
37. YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 1—14.

## Histamina

Stimularea secreției gastrice acide prin histamină a fost descrisă de Popielski încă în 1920 (37). De atunci, implicațiile histaminei în secreția gastrică și ca mediator al unor reacții anafilactice au fost studiate în mod intensiv, dar rolul exact și mecanismul de acțiune al substanței au rămas controversate. În ultimele 3 decenii au fost emise o serie de ipoteze privind rolul histaminei în secreția gastrică acidă (38), bazate pe argumente experimentale temeinice și, cu toate acestea, unii nu acordă histaminei decât rol farmacologic sau cel mult fiziopatologic (38), în timp ce alții susțin rolul central al histaminei în secreția gastrică, propunând diferite modele ipotetice de acțiune a substanței, (12, 21, 22, 35). De aceea, ipotezele privind rolul histaminei și integrarea ei în procesul secretor al celulei parietale, precum și interacțiunile cu hormonii gastro-intestinali și acetilcolina sînt marcate de un caracter speculativ (38).

### Structura și biosinteza histaminei

Histamina-amină biogenă formată prin decarboxilarea enzimatică a histidinei — are următoarea formulă:



Celulele histaminoformatoare sînt mastocitele, bazofilele, trombocitele și, la unele specii, celulele enterocromafine ale sistemului APUD (37, 38, 9, 16, 35). Răspindirea acestor elemente celulare este ubicvitară, eliberarea histaminei făcîndu-se prin multiple mecanisme (imunologice, traumatice, secretagogi, calciu, substanțe farmacologice) (9, 15, 19, 37, 38, 66).

Biosinteza histaminei se realizează prin acțiunea a 2 enzime care degradează histidina: o decarboxilază nespecifică, identificată în mastocite, ficatul fetal, tumorile mastocitare, mucoasa gastrică de șobolan și iepure (12), care acționează asupra L-aminoacizilor, are o slabă specificitate pentru histidină, acționînd și asupra altor aminoacizi și amine (DOPA, 5-OH-triptamina și L-fenilalanina) și deține un rol incert în sinteza histaminei și histidindecarboxilaza specifică, ce acționează în prezența piridoxalfosfatului și are activitate de 100 de ori mai mare la șobolan decît nivelul găsit la cîine și om (12, 37). Recent, Soll a izolat din mucoasa gastrică de șobolan celule conținînd histamină și histidindecarboxilază, cu caractere morfologice și biochimice ale elementelor APUD (captează și decarboxilează precursori aminici), dar care, spre deosebire de mastocitele adevărate,

nu prezintă receptori pentru imunoglobulinele E și nu eliberează histamină după expunere la substanța 48/80 (61).

Histidindecarboxilaza specifică se găsește la nivelul porțiunii glandulare a stomacului (12, 35), iar activitatea ei este direct proporțională cu concentrația tisulară a histaminei la acest nivel. Atît concentrația histaminei, cît și activitatea histidindecarboxilazei, scad progresiv dinspre regiunea fundică spre antru. Activitatea enzimei scade în condiții de inaniție și crește după alimentație, creșterea fiind paralelă cu augmentarea nivelului tisular de histamină și a secreției gastrice acide (12). Depleția mucoasei de conținutul ei în histamină duce la creșterea activității enzimatice, denotînd existența unui mecanism de reglare de tip *feedback* (35). Inhibiția histidindecarboxilazei prin compuși farmacologici (derivați imidazolici) duce la scăderea secreției gastrice acide la animale, demonstrînd participarea histaminei sintetizate în mucoasa gastrică la secreția acidă (68).

Secretagogii cunoscuți, exceptînd histamina, cresc activitatea histidindecarboxilazei, iar histamina exogenă scade activitatea enzimei. Gastrina, pentagastrina și colecistokinina cresc direct activitatea histidindecarboxilazei, iar stimularea colinergică directă sau indirectă (prin acetilcolină, urecolină, respectiv, hipoglicemia insulinică) crește activitatea enzimei, probabil, tot prin eliberare de gastrină (35, 32), întrucît aceasta nu se modifică la șobolanii antrectomizați după stimularea colinergică; de asemenea inhibiția histidindecarboxilazei după administrarea de histamină exogenă se poate interpreta ca un rezultat al inhibiției eliberării gastrinei antrale (35). Secretina, deși inhibează puternic secreția gastrică stimulată prin

histamină, nu modifică activitatea histidindecarboxilazei, de aceea s-a tras concluzia că histamina endogenă nu ar fi implicată în secreția acidă (33). Totodată secretina, deși blochează efectul de stimulare a gastrinei asupra secreției gastrice acide, nu influențează eliberarea histaminei din mucoasă și creșterea activității histidindecarboxilazei sub efectul gastrinei (37). În echimb la șobolanii antrectomizați s-a demonstrat că insulina crește secreția gastrică acidă fără eliberarea histaminei și modificarea activității histidindecarboxilazei (23). Concluzia acestor autori este că histamina, deși sintetizată în cursul stimulării secreției gastrice acide, este fie degradată rapid, fie eliberată în circulație fără a influența funcția celulelor parietale (32, 33, 37). Identificarea ulterioară a receptorilor de tip  $H_2$ , a înfirmat această ipoteză, dovedind rolul histaminei în secreția gastrică acidă (21, 22, 35, 58).

Formarea de histamină în mucoasa gastrică este un proces dinamic condiționat de disponibilitatea substratului enzimatic (histidina), producerea de histamină fiind instantanee în cazul în care histidina este prezentă. Convertirea histidinei radioactive în histamină se produce într-un interval scurt, sub o oră, proces accelerat sub efectul gastrinei (12). Datorită acestei activități intense și rapide în condiții normale atît stocurile de histamină cît și activitatea histidindecarboxilazei sînt excesive față de cele necesare activității secretorii a celulelor parietale (12, 37), furnizînd explicația rezervei secretorii mari a stomacului.

Majoritatea cunoștințelor asupra biosintezei histaminei provin din investigații efectuate pe animale, mai ales pe șobolan. La alte specii și la om, detaliile privind caracterele ce-



lulelor histaminoformatoare sînt mai puțin cunoscute, iar pe baza activității histidindecarboxilazei s-ar putea crede că mucoasa gastrică este incapabilă să producă cantitățile necesare stimulării constante a secreției acide.

Chiar dacă prezența și activitatea histidindecarboxilazei nu au fost demonstrate la toate speciile, histamina este prezentă în concentrații considerabile în mucoasa gastrică de șoarece, șobolan, cobai, hamster, porc, cîine, nu se găsește în schimb la iepure (12, 38). Prin determinări efectuate în fragmente biopsice, utilizînd procedeul fluorometric, cromatografia, inactivarea enzimatică, spectrometria de masă etc., concentrația histaminei în mucoasa gastrică este apreciată la valori cuprinse la om între 14—23  $\mu\text{g/gr}$  de țesut gastric (37, 38), fiind raportate și valori mai mari, pînă la 40  $\mu\text{g/gr}$  (21).

### *Metabolismul histaminei*

Histamina sintetizată în mucoasa gastrică este metabolizată pe 4 căi;

a) Degradarea enzimatică se poate realiza prin oxidare și prin metilare.

Oxidarea histaminei se produce prin acțiunea diaminooxidazei, enzimă al cărei nivel este extrem de redus la nivelul mucoasei gastrice, de aceea se admite că această cale de degradare este de importanță minoră.

Metilarea histaminei — calea majoră a catabolismului histaminei din mucoasa gastrică — se poate produce în 2 feluri, după cum radicalul metil se anexează inelului imidazolic sau lanțului lateral. Metilarea inelului imidazolic este catalizată de histamin-N-metiltransferaza, reacție prin care ia naștere 1,4-metilhistamină. Metilarea lanțului lateral

este catalizată de o enzimă necaracterizată încă (37). Derivații metilați ai lanțului lateral stimulează mult mai slab sau de loc secreția gastrică, în timp ce substituirea inelului imidazolic generează derivați mai activi decît histamina (37, 38). Lorenz evidențiază reglarea de tip *feedback* a activării și inhibiției metiltransferazei prin acești derivați metilați (38). Participarea acestor derivați metilați în reglarea secreției gastrice a fost intensiv investigată (12, 38, 39, 40) și se consideră că metilarea histaminei constituie un mecanism de reglare al răspunsului secretor. Ca donatori de metil, servesc S-adenozil-metionina și S-adenozilhomocisteina (37, 38).

Inhibiția farmacologică a enzimelor de degradare a histaminei (aminoguanidina fiind un inhibitor al diaminooxidazei, iar clorpromazina al histamin-N-metiltransferazei) produce creșterea secreției acide la animalele de experiență prin prelungirea timpului de înjumătățire a histaminei, ceea ce constituie o altă dovadă a implicațiilor histaminei în secreția gastrică acidă (12).

b) Legarea de receptorii histaminici — un domeniu pasionant al cercetărilor farmacologice din ultimul deceniu — constituie un proces ciclic, dinamic, avînd un *turnover* deosebit de rapid.

c) Eliberarea histaminei în circulație și sucul gastric a fost multă vreme incertă deoarece încercările de a evidenția histamina în circulația sistemică sau în sângele arterial și venos gastric au rămas fără rezultat pînă la utilizarea histaminei marcate cu  $\text{C}^{14}$ , care a permis identificarea materialului marcat. Astfel, injectarea de histamină marcată la cîine (6  $\mu\text{g/kg}$ ) este urmată de creșterea concentrației acestei amine atît în sângele arterial sistemic cît și în sângele venos gastric (38). Determina-

rea *clearance*-ului histaminei a evidențiat că aproximativ 1/3 din histamină este eliminată prin mucoasa gastrică la un singur pasaj, diferența concentrației a.v. a substanței confirmând trecerea ei prin mucoasa gastrică. Histamina eliberată prin administrarea secretagogilor (pentagastrină) poate fi și ea determinată în sînge, prin tehnica fluorometrică și cromatografică, găsindu-se un nivel sanguin de 0—1 ng/ml.

O altă cale de eliminare a histaminei este prin suc gastric. Determinările efectuate în ultimii 10 ani, utilizînd metode din ce în ce mai sensibile (metoda fluorometrică, biodeterminarea prin contracția ileonului de cobai, degradarea prin metiltransferază purificată din creierul de cobai, cromatografia) (38), au dat rezultate parțial controversate. Prin aceste metode concentrația histaminei în suc gastric a fost găsită între 1—20 ng/ml la om și între 1,1—6,7 ng/ml la ciine (38). Stimularea maximală a secreției gastrice cu pentagastrină și acetilcolină sau betanechol determină creșterea cu peste 100% a concentrației histaminei din suc gastric (12, 37, 38). Nivelul histaminei din suc tinde să scadă paralel cu creșterea secreției acide, de unde Code trage concluzia că mucoasa gastrică reprezintă o barieră pentru trecerea histaminei în suc, tendința funcțională a mucoasei fiind conservarea conținutului de histamină (12).

d) Recaptarea histaminei de către mastocite a fost descrisă *in vitro* la mastocitele peritoneale izolate și, ulterior, în cadrul unor fenomene imunologice (limfocitele, bazofilele și mastocitele fiind prevăzute cu receptori histaminici) (44). Importanța și prezența acestei căi de metabolizare a histaminei *in vivo* la nivelul mucoasei gastrice este necunoscută.

*Inactivarea histaminei*, atît a celei exogene (alimentară și

sintetizată în intestin de către bacterii), cît și a celei sintetizată de diferite organe se face, parțial, prin eliminare renală și, parțial, prin degradare la nivelul ficatului. Determinarea histaminemiei prin metoda fluorometrică din sîngele pre- și posthepatic a demonstrat că printr-un singur pasaj, ficatul elimină 65—75% din histamina circulantă. La nivelul celulei hepatice, histamina se transformă, sub efectul metiltransferazei, în metilhistamină, iar în prezența monoaminooxidazei în metilimidazolacetaldehidă, degradată ulterior în acid metilimidazolacetic. De altfel și ficatul, prin prezența elementelor mezenchimatoase, este un producător de histamină, conținutul lui în histamină fiind de 3,9 μg/gr de țesut, mai redus față de nivelul gastric al histaminei, dar ținînd cont de volumul mare al ficatului fiind totuși o cantitate reprezentativă (62). La cirotici ficatul eliberează o cantitate mai mare de histamină și extrage o cantitate mai redusă din histamina circulantă (40—45% față de 65—75%) (62).

La animalele de experiență și la om, principalii metaboliți urinari ai histaminei sînt acidul indolacetic, acidul metilindolacetic și acidul ribozidindolacetic, iar histamina liberă se găsește în urină doar într-o cantitate minimă. Sursele acestor metaboliți sînt multiple. Determinările experimentale arată că apariția metaboliților histaminei în urină după alimentație este legată de aportul exogen sau formarea intestinală a histaminei și nu este corelată cu modificările secreției acide (12). Astfel, la ciine prînzul fictiv crește secreția acidă fără modificarea eliminării histaminei și invers, trecerea alimentelor direct în jejun duce la apariția metaboliților urinari, fără a afecta secreția acidă (12). De altfel, stimularea cu pentagastrină nu mă-



rește eliminarea de histamină, iar la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, histamina nu se elimină în cantități crescute, deși secreția acidă este imensă. De fapt eliminarea urinară a metaboliților histaminei reflectă întregul metabolism al acestei importante amine biogene în organism, în cadrul căruia histamina de proveniență gastrică este redusă și mascată.

#### *Efectele histaminei asupra secreției gastrice*

Studiile fiziologice și farmacologice au evidențiat multiplele acțiuni ale histaminei și totodată au condus la recunoașterea existenței celor 2 receptori ( $H_1$  și  $H_2$ ), care mediază efectele histaminei la nivelul organelor-țintă. Similar altor amine biogene (adrenalina, noradrenalina) și mediatorii (acetilcolina), histamina exercită două tipuri de efecte, fiecare produs de anumiți agonști și blocat de antagoniști ce se disting prin selectivitate și specificitate (7, 18). În trecut s-a considerat că, în ciuda răspîndirii ubicvitare, histamina nu are nici un rol fiziologic în afară de medierea secreției gastrice acide. Studiile ulterioare au demonstrat însă existența unor efecte multiple, acordînd histaminei rolul unui veritabil hormon local, cu efect paracrin (realizat prin difuziunea simplă a mediatorului prin spațiul intercelular, de la celula-sursă la celula-țintă) (21, 22). Deoarece prezentarea pe larg a principalelor acțiuni fiziologice ale histaminei ar depăși intențiile acestui volum, în continuare vor fi menționate doar efectele histaminei asupra secreției gastrice.

Histamina se sintetizează la nivelul unor celule specializate din mucoasa gastrică (mastocite? celule endocrine?), dispuse în special la nive-

lul ariei oxintice, în vecinătatea capilarelor. Cunoștințele privind eliberarea histaminei în condiții fiziologice sînt lacunare, întrucît rezultatele experimentale sînt deseori contradictorii și nerelevante. Dacă acceptăm că un anumit număr de celule formatoare de histamină este asociat cu un număr proporțional de celule parietale, corelația dintre conținutul în histamină al mucoasei și nivelul secreției gastrice acide ar trebui să fie pozitivă, fapt care nu a fost demonstrat experimental. Valorile secreției gastrice acide permit într-o oarecare măsură segregarea populației normale, de cei cu ulcer gastric cu secreție acidă scăzută și, respectiv, cu ulcer duodenal cu hiperaciditate, dar conținutul în histamină al mucoasei acestor loturi nu reproduce aceste variații, neexistînd o corelație matematică între răspunsul secretor stimulat cu pentagastrină și nivelul tisular al histaminei (12, 38). Încercările privind estimarea eliberării histaminei sub efectul secretagogilor au rămas fără rezultate pînă nu demult, datorită degradării rapide a histaminei, eliberării ei în circulație și a recaptării de către mastocite, precum și a lipsei unor metode suficient de sensibile de determinare (38, 66). În ultimul timp însă s-a demonstrat că pentagastrina eliberează histamina din mucoasa gastrică printr-un proces dependent de doză, administrarea pentagastrinei spoliind rezervele de histamină ale mucoasei. Recent s-a evidențiat și eliberarea histaminei din mastocitele peritoneale de șobolan de către acetilcolină (16). Eliberarea de histamină se produce și prin mecanisme imunologice, acestea însă se pare că nu funcționează la nivelul mucoasei gastrice, unde celulele histaminoformatoare sînt lipsite de receptorii Ig E (61). Ionii de calciu eliberează și ei histamina din mastocitele peri-



toneale (15, 19), efect ce poate fi blocat prin cAMP și analogii săi sintetici (dibutiril-cAMP). Mecanismul acestui efect fiind probabil modificarea permeabilității de membrană. Nu numai calciul extracelular, ci și eliberarea în citosol a calciului stocat în diferitele structuri subcelulare, duce la depleția celulară a histaminei, care, similar altor efecte ale calciului, poate fi blocată de ioni de magneziu (19). Substanțele iodate de contrast, utilizate în radiodiagnosticul clinic, eliberează histamină probabil prin mecanism imunologic, avînd ca expresie clinică creșterea secreției gastrice acide după colecistografii și urografii (45).

Majoritatea acestor studii s-au efectuat pe animale sau pe celule peritoneale izolate, de aceea, extrapolarea lor în fiziologia umană este riscantă. Studiile farmacologice recente au oferit date indirecte privind mecanismele de eliberare a histaminei. Astfel inhibitorii receptorilor de tip  $H_2$  antagonizează nu numai efectul stimulator al histaminei asupra secreției gastrice acide, dar și efectul gastrinei, acetilcolinei și insulinei, indicînd că histamina este implicată în toate formele de secreție gastrică acidă (21, 22). Pe baza acestor considerente farmacologice, s-au elaborat două ipoteze: prima, cea a mediatorului comun final (Code) (12), conform căreia gastrina și acetilcolina eliberează histamină, care, la rîndul ei, transmite stimulul secretagog celulei parietale și cea de a doua (Grossman și Konturek) (21, 22, 35) care susține că histamina nu este eliberată nici de gastrină, nici de acetilcolină, ci este secretată în mod continuu, conferind un fond de sensibilizare a celulelor parietale față de secretagogi, ipoteză argumentată prin studiile efectuate pe celulele parietale izolate (22, 58).

**Efectele histaminei asupra secreției gastrice acide.** Determinările secreției gastrice acide la animale și la om, precum și studiile pe celule parietale izolate (21, 22, 35, 37, 55) au demonstrat clar că histamina exogenă este unul dintre stimulenții cei mai puternici ai secreției gastrice acide, prin acțiune directă asupra celulelor parietale (37, 63). Datorită acestei proprietăți, histamina a fost utilizată încă din 1927 pentru studiul secreției gastrice acide stimulate din inițiativa lui Bockus și Bank (63), ulterior Kay introducînd testul augmentat, sau stimularea maximală cu histamină, iar Lambling și Bernier stimularea minimală cu histamină (45).

Efectul histaminei după administrarea s.c. sau i.v. este dependent de doză (35, 37, 63), răspunsul secretor obținut fiind proporțional cu masa celulelor parietale (10). Studiul relației doză-răspuns dintre histamină și secreția gastrică acidă a demonstrat că doza minimală de histamină care produce o creștere semnificativă a secreției acide este de 0,01 mg/kg, iar cea maximală de 0,04 mg/kg în cazul histaminei fosfatice, sau de 0,025 mg/kg în cazul histaminei clorhidrice. Doza maximală de histamină realizează o concentrație plasmatică de 4,1—6,3 ng/ml, mult superioară nivelului fiziologic de histamină, care oscilează, pe baza determinărilor fluorometrice și cromatografice, între 0,1 ng/ml (1). Dozele inferioare celei minimale nu declanșează un răspuns secretor semnificativ și reproductibil, iar creșterea dozei maximale nu produce elevarea corespunzătoare a secreției acide (45, 63). Deși corelată cu masa celulelor parietale, secreția maximală după histamină nu reprezintă decît 80—85% din capacitatea acidosecretoare totală a stomacului, deoarece administrarea concomitentă de alți secretagogi în



dozele uzuale (pentagastrină, calciu) declanșează un răspuns secretor supramaximal, semnificând, alături de implicația histaminei, existența interacțiunilor amplificatoare dintre secretagogi (37, 45, 55). Creșterea secreției gastrice acide produsă de histamină se face pe seama ambelor componente: concentrația  $H^+$  crește prin efectul direct al histaminei asupra celulelor parietale, iar volumul secreției crește predominant pe seama vasodilatației din mucoasa gastrică, ambele efecte fiind mediate de receptorii  $H_2$ . În consecință, toți parametrii de laborator ai secreției gastrice acide (volumul, concentrația  $H^+$  și debitul clorhidric orar) vor suferi modificări semnificative în urma stimulării cu histamină.

Datorită efectelor nedorite ale histaminei testarea secreției gastrice cu histamină este din ce în ce mai puțin utilizată, stimularea cu pentagastrină dând rezultate comparabile cu cea histaminică. Ca o alternativă, s-a introdus stimularea secreției cu histalog (un analog sintetic al histaminei), cu efect similar asupra secreției gastrice, dar cu efecte secundare mai puțin pronunțate (37, 45). Tehnica de efectuare și valoarea clinică a testării secreției gastrice cu histamină este descrisă în capitoul referitor la evaluarea secreției acide.

Răspunsul secretor gastric după administrarea histaminei apare după 15—20 de minute, atinge nivelul maxim între 20—60 de minute după administrarea s.c. și 30—45 de minute după administrarea i.v., după care secreția gastrică revine treptat la valorile bazale. La animalele de experiență și la om, creșterea secreției gastrice produsă de histamină poate fi blocată prin anticolinergice, blocanți ai receptorilor de tip  $H_2$  și inhibitori ai anhidrazei carbonice. Afectarea secreției gastrice maximele de către acești agenți este variabilă,

anticolinergicele neselective reduc debitul clorhidric maximal cu 30—40% (70), anticolinergicele selective (blocanți ai receptorilor muscarinici de tipul pirenzepinei) cu 40—65%, antagoniștii receptorilor  $H_2$  (cimetidina, metiamida, burimamida) cu 80—90% (28), iar inhibitorii anhidrazei carbonice cu 90—100% (45). Aceste date, pe lângă importanța lor farmacologică și terapeutică, ilustrează și participarea histaminei în toate tipurile de secreție gastrică. Vagotomia, prin înlăturarea componentei colinergice a secreției gastrice, reduce răspunsul secretor maximal după histamină cu 50% (21, 34, 35).

Secretina și somatostatina, deși blochează secreția gastrică stimulată prin gastrină, nu influențează secreția posthistaminică și nici activarea histidindecarboxilazei și eliberarea de histamină produsă de gastrină (11, 23).

Discriminarea bolnavilor cu ulcer duodenal sau ulcer gastric de cei cu valori secretorii normale este doar orientativă, datorită suprapunerii valorilor secretorii individuale; de altfel s-a menționat înainte că la aceste loturi nu s-au găsit diferențe privind conținutul în histamină și capacitatea histaminosecretoare a stomacului (37, 63). Valorile secreției bazale și stimulate cu histamină și pentagastrină, la bolnavii cu ulcer duodenal și persoane sănătoase, se suprapun în 2/3 din cazuri, ceea ce înseamnă că doar 1/3 din bolnavii cu ulcer duodenal prezintă valori mari ale secreției, sugestive pentru diagnostic. Aceeași suprapunere valorică se înregistrează și în cazul ulcerului gastric. De aceea, valoarea clinică și diagnostică a testării cu histamină este limitată, iar unele date cifrice, definite drept concludive pentru diagnostic, sînt arbitrare. Totuși, se consideră că un răspuns posthistaminic sub 12 mEq/h ar exclude un ulcer



duodenal (64), iar valorile de peste 35 mEq/h ar fi orientative pentru prezența acestuia. Răspunsul secretor după histamină are tendința să crească cu evoluția la cei cu ulcer duodenal, la cei cu ulcer gastric existând o tendință opusă (64).

La bolnavii cu ulcer duodenal, capacitatea acidosecretoare a stomacului este crescută, creștere datorată fie augmentării masei celulelor parietale, fie sensibilității exagerate a celulelor parietale la histamină și pentagastrină (5). Cauza acestui „tonus histaminic” crescut este necunoscută, hipersensibilitatea la histamină putând fi explicată teoretic, fie prin creșterea numărului de receptori pentru histamină, fie prin creșterea sensibilității la histamină a sistemului adenilatciclază-cAMP. Hipersensibilitatea la histamină nu se modifică după tratamentul cu antagoniștii receptorilor  $H_2$  (1, 5). La bolnavii cu ulcer duodenal, doza de histamină sau pentagastrină necesară pentru obținerea unui răspuns secretor prestabilit (de obicei 50% din efectul maximal) este mai redusă decât la persoane normale. Unii autori (1) raportează chiar creșterea sensibilității celulelor parietale la histamină după tratament cu blocanți ai receptorilor  $H_2$ .

**Efectul histaminei asupra secreției de pepsină.** Histamina, alături de efectul ei principal asupra celulelor parietale, stimulează secreția de pepsină de către celulele principale. Comparativ cu secreția acidă, creșterea debitului de pepsină este mai moderată. Dinamica modificărilor secreției de pepsină după administrarea histaminei este similară cu cea a secreției acide (21).

**Efectul histaminei asupra secreției de factor intrinsec.** Factorul intrinsec fiind un produs al celulelor parietale, stimularea cu histamină produce creșterea eliberării lui în sucul gastric (21, 37, 57).

Totuși, investigațiile recente au demonstrat că blocanții receptorilor  $H_2$  nu modifică semnificativ concentrația de factor intrinsec din sucul gastric, motiv pentru care se consideră că acest efect al histaminei nu este mediat prin receptorii  $H_2$ .

#### *Mecanismele de acțiune ale histaminei*

Datele experimentale, obținute *in vitro* și *in vivo* pe animalele de laborator și pe om, precum și recente investigații pe celule parietale izolate, au dus la o mai bună înțelegere a rolului histaminei în procesul secretor gastric. Studiile farmacologice au permis identificarea receptorilor histaminici și a structurilor intracelulare asupra cărora acționează acest mediator. Din abundența datelor literaturii se conturează unele mecanisme prin care histamina își exercită efectul asupra secreției acide, fără însă să se cunoască toate treptele și secvențialitatea biochimică intracelulară a acestei acțiuni.

**Receptorii histaminici.** Observațiile clinice și experimentale au condus la recunoașterea a 2 tipuri de efecte histaminice, ceea ce a permis, ca și în cazul mediatorilor adrenergici și colinergici, postularea existenței receptorilor histaminici. Ash și Schild (1966) au caracterizat unele efecte ale histaminei (vasoconstricția și contracția mușchiului neted), care sînt blocate de mepiramină (18, 37), ca efecte mediate de receptorii denumiți de tip  $H_1$ . Alte efecte ale histaminei — printre care stimularea secreției gastrice acide și relaxarea uterului de șobolan — rămîn neinfluențate de antagoniștii receptorilor  $H_1$ , fiind datorate altor receptori descoperiți și studiați de Black și colab. (1972) și denumiți receptori de tip  $H_2$ . De atunci, o avalanșă de lucrări experimentale și clinice au furnizat date privind distribuția re-



ceptorilor de tip  $H_1$  și  $H_2$ , contribuind la elucidarea funcției histaminice în organism, iar pe plan terapeutic au fost sintetizați inhibitori deosebit de eficienți ai secreției gastrice acide, care s-au impus rapid în tratamentul ulcerului gastro-duodenal și al altor afecțiuni în care este implicată histamina.

Receptorul, în accepțiunea actuală a termenului, este o entitate funcțional-reactivă a celulei, situată la nivelul membranei, a nucleului sau în citoplasmă (27), care transferă informația stimulului în termenii răspunsului biologic (37). Astfel conceput teoretic, receptorul este o macromoleculă avînd capacitatea de a se lega specific de agentul stimulator, care poate fi un hormon sau o altă substanță endogenă cu rol de mediator, cum ar fi histamina sau acetilcolina. Formarea complexului receptor-hormon sau receptor-mediator inițiază procese biochimice celulare, care își vor găsi expresia în efectul fiziologic al hormonului sau mediatorului respectiv. Studiul cineticii formării complexului receptor-mediator a condus la recunoașterea unor criterii care au permis standardizarea acestui proces, necesară pentru a distinge o interacțiune de tip receptor-mediator de efecte biologice de altă natură (67). Astfel, o interacțiune biologică de tip receptor-mediator trebuie să satisfacă următoarele criterii:

- capacitatea de legare a receptorului să fie saturabilă;

- receptorul să prezinte o afinitate specifică pentru mediator, corespunzătoare cu concentrația fiziologică activă a acesteia;

- interacțiunea moleculară dintre receptor și mediator să fie specifică;

- interacțiunea receptor-mediator să apară numai la nivelul acelor organe asupra cărora mediatorul acționează în mod fiziologic;

- în urma interacțiunii receptor-mediator să fie decelabil un răspuns biochimic sau fiziologic (67).

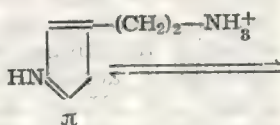
Interacțiunea receptor-mediator are loc pe baza legii acțiunii masei, depinzînd deci de concentrația mediatorului, numărul și afinitatea receptorilor — caracterizate prin constanta de asociere și disociere a complexului mediator-receptor.

Din cele menționate rezultă că efectele biologice ale histaminei depind de recunoașterea biochimică a moleculei de mediator de către receptorii celulelor țintă (56). Întrucît izolarea și caracterizarea biochimică a acestor receptori nu s-a realizat încă, indentificarea lor se poate face numai prin studiul compușilor chimici care se leagă selectiv de receptor, și reproduc sau antagonizează acțiunile histaminei endogene. Pornind de la această recunoaștere, în ultimii ani, alături de antihistaminicele clasice (astăzi definite ca antagoniști de tip  $H_1$ ), s-a sintetizat un număr impresionant de compuși cu efect agonist sau antagonist asupra receptorilor de tip  $H_1$  și  $H_2$ .

Existența a 2 populații de receptori a pus problema dacă mecanismul chimic al acțiunii histaminei diferă la nivelul acestor receptori (18). Histamina în soluție apoasă există sub 4 forme ionice: monocationică, dicationică, neutră și anionică. La pH neutru, 96% din histamină este sub forma cationică monovalentă, structură care este considerată ca fiind cea activă *in vivo* (18, 37). Modificările, chiar și minore, ale structurii monocationice a histaminei produc variații ale efectului fiziologic, constatare care sugerează că receptorii histaminici sînt foarte selectivi în ceea ce privește structura spațială a moleculei de histamină (18, 67). Totodată, s-a demonstrat că situsul activ (sau situsul de legătură) al receptorilor  $H_1$  și  $H_2$  este diferit.

**Relațiile structură-funcție ale moleculei de histamină.** Forma activă, cationică a histaminei reclamă prezența unei încărcături electrice pozitive la nivelul N-terminal al lanțului lateral. Testarea activității biologice a formei cationice a histaminei și a derivaților săi mono-, di- și trimetilati a demonstrat activitatea agonistă puternică de tip  $H_1$  și  $H_2$  a primelor 3 forme, trimetilhistamina fiind inactivă. Deci, un prim deziderat pentru activitatea histaminei este existența ei sub formă protonată (18, 37).

Histamina monocationică poate exista sub 2 forme tautomere, notate cu  $N^+$  și  $N^*$ , care diferă între ele prin poziția dublei legături din inelul imidazolic:

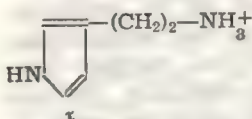


În soluție apoasă, forma  $N^*$  este cea dominantă. Se pare că tautomerismul nu este un prerechizitat al efectului  $H_1$ , în schimb, această proprietate conformațională — sub forma variantei  $N^*$  — este esențială pentru stimularea receptorului de tip  $H_2$  (18, 37). Ca model de funcționare, se propun următoarele mecanisme: receptorul  $H_1$  leagă molecula de histamină dinspre amoniul protonat al lanțului lateral, pentru a se produce legătura trebuind să fie prezent nitro-genul din inelul imidazolic și lanțul lateral al moleculei să se roteze coaxial; în cazul receptorului  $H_2$ , acesta recunoaște funcția aminică a tautomerului  $N^*$ ; prezența amoniului protonat la nivelul lanțului lateral fiind și aici esențială (37). Pe baza studiilor moleculare orbitale, s-a sugerat că la nivelul receptorilor histamina acționează ca un donator de protoni, mecanism de altfel simi-

lar cu funcția imidazolului din resturile de histidină ale unor enzime, printre care și anhidraza carbonică (18, 72).

Substituirea inelului heterociclic imparte selectivitatea acțiunii analogilor de histamină. Astfel, 4-metilhistamina este un agonist selectiv  $H_2$ , iar 2-metilhistamina este un agonist  $H_1$ ; de aceea, se consideră că substituția metilică interferează cu funcția moleculară a histaminei.

Dar și unele substanțe care nu au inel imidazolic s-au dovedit a fi agonisti ai receptorilor de tip  $H_2$ . Aceste efecte se datorează de asemenea tautomerismului molecular, în care molecula poate funcționa ca un donator

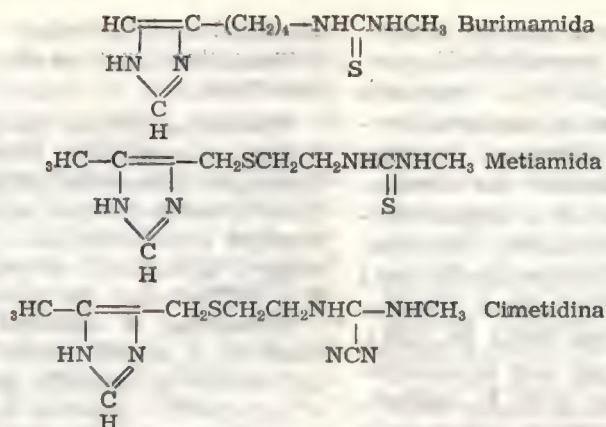


sau acceptor de protoni. O astfel de substanță este dimapritul, care reproduce *in vitro* 70% din efectul histaminei, fiind însă inactiv asupra receptorilor  $H_1$ .

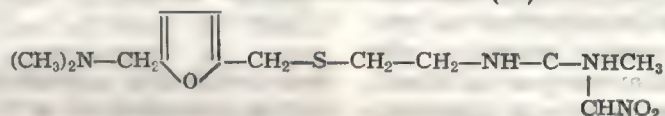
Efectele agoniste și antagoniste ale acestor compuși se investighează pe diferite sisteme biologice. Se consideră în mod clasic că efectul agonist  $H_1$  se manifestă prin contracția ileonului de cobai, iar efectul agonist  $H_2$  prin creșterea secreției acide, relaxarea uterului și creșterea frecvenței contracțiilor atriului drept de șobolan (18).

Antagoniștii receptorilor de tip  $H_2$  sînt produși sintetici avînd structură diferită. Substanțele aparținînd primei generații de antagoniști au ca o componentă comună, nucleul heterociclic imidazolic, lanțul lateral însă este diferit. Redăm mai jos structura acestor substanțe:





Ranitidina este un derivat de aminometilfuran (73):



Activitatea antagonistă a acestor compuși se datorează neutralității lanțului lateral (de vreme ce agoniștii sînt protonați) și tautomerismului inelului imidazolic. Cercetările legate de sintetizarea noilor inhibitori de tip  $\text{H}_2$  nu sînt nici pe departe încheiate, sintetizîndu-se mereu noi substanțe, superioare celor de prima generație privind potențialul lor antagonist și eficacitatea terapeutică (73).

Antagoniștii receptorilor de tip  $\text{H}_2$  inhibează secreția gastrică bazală și cea stimulată cu histamină, penta-gastrină și acetilcolină. Metiamida și burimamida, deși inhibitori puternici,

au fost eliminate din practica clinică datorită efectelor lor secundare; cimetidina însă, s-a impus rapid în tratamentul ulcerului gastro-duodenal, actualmente existînd numai în S.U.A. peste 9 000 000 persoane tratate cu cimetidină (2).

Tabelul VII redă principalele substanțe cu efect agonist și antagonist asupra receptorilor  $\text{H}_1$  și  $\text{H}_2$ .

#### Localizarea tisulară a receptorilor histaminici

Conform clasificării originale, receptorii  $\text{H}_1$  sînt cei care mediază con-

TABELUL VII

Efect	$\text{H}_1$	$\text{H}_2$
Agonist	Histamina 2-metilhistamina 2-tiazoliletilamina	Histamina 4-metilhistamina Dimaprit Impromidina
Antagonist	Mepiramina Prometazina	Metiamida Burimamida Cimetidina Ranitidina Tiotidina

tracția musculaturii netede intestinale și bronsice, receptorii  $H_2$  medind secreția gastrică, relaxarea uterului de șobolan și creșterea frecvenței cardiace. Ulterior, prezența receptorilor histaminici s-a demonstrat și la alte celule și organe (sistemul nervos, mastocite, limfocite, bazofile, sistemul cardiovascular etc.) (37). La nivelul unor organe, populația de receptori este dublă ( $H_1 + H_2$ ), un exemplu în acest sens fiind sistemul cardiovascular (18). În schimb, mucoasa gastrică prezintă o populație omogenă de receptori  $H_2$ , de aceea servește ca model experimental pentru studiul acestor receptori, care s-a dovedit că au proprietăți biochimice similare la nivelul diferitelor țesuturi (37, 56).

*Identificarea biochimică a receptorilor  $H_1$  și  $H_2$*  se realizează prin legarea antagoniștilor și agoniștilor specifici de preparate tisulare. În acest scop, s-a studiat legarea mepiraminei și cimetidinei marcate cu tritium, marcarea izotopică nemodificându-le proprietățile farmacologice. Prin aceste studii s-a demonstrat legarea mepiraminei marcate de o fracțiune de membrană din ileonul de cobai și de țesut nervos (18, 56) și legarea cimetidinei marcate de preparatul de creier de șobolan și fracțiunile de mucoasă gastrică de cobai (18, 51). Studii asemănătoare s-au efectuat și cu histamină marcată cu  $^{14}C$  și  $^3H$ , ajungându-se la concluzia că legarea acestor compuși marcați de țesuturile respective se datorează recunoașterii inelului imidazolic, ceea ce nu dovedește însă univoc existența receptorului respectiv. Separarea și caracterizarea biochimică și structurală a receptorilor nu s-a reușit pînă în prezent (18, 37, 56).

### *Modificările biochimice intracelulare produse de histamină*

Histamina inițiază la nivel celular o serie de modificări biochimice încă incomplet cunoscute, pînă în prezent fiind dovedite efectele sale asupra sistemului adenilatciclază-3', 5'-cAMP, asupra anhidrazei carbonice și asupra ATP-azelor de membrană.

**Histamina și sistemul adenilatciclază-3', 5'-cAMP.** Rolul nucleotidelor ciclice în secreția gastrică acidă a constituit obiectul a numeroase investigații din ultimii ani. Participarea sistemului adenilatciclază-cAMP în secreția acidă ca răspuns la stimularea histaminică este consistent argumentată astăzi atât la animalele cît și la om (6, 37, 52, 53), cAMP fiind considerat ca un mesager intracelular al stimulării histaminice, care își exercită funcția prin capacitatea de a activa diferite enzime sau sisteme enzimatice (proteinkinazele) (6).

Primele încercări pentru demonstrarea rolului cAMP în secreția gastrică au fost efectuate prin administrarea cAMP exogen și a derivaților sintetici (6), rezultatele acestor investigații fiind neconcludente, deoarece efectul net al cAMP asupra secreției gastrice interferează cu anumite manifestări sistemice care maschează creșterea secreției acide, cum ar fi eliberarea de insulină (6). Administrarea unui analog sintetic (dibutiril-cAMP) poate crește secreția gastrică la șobolanul anesteziat, însă creșterea este atribuită debitului sanguin gastric. S-a sugerat că cAMP, acționează nu ca un mediator extracelular, sinergic cu alți secretagogi, ci ca un mesager secundar intracelular.

În etapa următoare a cercetărilor s-a investigat efectul histaminei asupra adenilatciclazei din diferite fragmente tisulare și la diverse specii.



Perrier și Laster (37) au demonstrat primii activarea adenilatciclazei din mucoasa fundică de cobai sub acțiunea histaminei, ulterior, rezultate similare fiind obținute pe mucoasa gastrică de șobolan, iepure, broască, câine (6, 37). În toate aceste țesuturi, stimularea adenilatciclazei prin histamină este un proces dependent de doză, efectul maxim al activității enzimice apărând la o concentrație de histamină între  $10^{-4}$  și  $10^{-3}$  M. Agoniștii și metaboliții histaminei își păstrează parțial proprietatea de a stimula adenilatciclaza, 4-metilhistamina fiind eficientă, iar tautomerii  $N^*$  și  $N^*$  ai metilhistaminei fiind inactivi.

Ruoff și Sewing (52, 53) au studiat activarea adenilatciclazei din mucoasa gastrică de om. Efectuând determinări din fragmente biopsice provenind din zona oxintică, acidosecretoare și antrală, au reușit activarea dependentă de doză a adenilatciclazei prin histamină, dar numai enzima localizată la nivel fundic a fost sensibilă la histamină, cea antrală sau duodenală fiind insensibilă. Față de valorile normale ale activității enzimice, bolnavii cu gastrită cronică — confirmată histologic — prezintă o sensibilitate redusă la histamină, iar la cei cu ulcer duodenal sensibilitatea adenilatciclazei fundice este crescută. Agoniștii receptorilor  $H_1$  și antagoniștii acestor receptori nu influențează activitatea adenilatciclazei. Antagoniștii receptorilor  $H_2$  nu afectează activitatea bazală a enzimei, dar inhibează activarea enzimei prin histamină. La animalele de laborator s-a demonstrat că și antagoniștii receptorilor  $H_1$  pot inhiba adenilatciclaza, ceea ce înseamnă că specificitatea acestor receptori nu este atât de exprimată în acest proces ca în cazul secreției gastrice acide (37, 52, 53). Ca o concluzie fiziopatologică, hipersecreția acidă în cadrul

ulcerului duodenal s-ar putea datora hipersensibilității adenilatciclazei la histamină (5, 53).

Rolul nucleotidelor ciclice este însă dificil de precizat pentru că metodele menționate utilizează o populație heterogenă și complexă de celule din mucoasa gastrică. Aplicarea tehnicilor de dispersiune și separare a celulelor parietale a facilitat într-o măsură considerabilă elucidarea rolului nucleotidelor ciclice, deoarece a înlăturat alte mecanisme — inhibitoare și/sau stimulatoare — care *in vivo* acționează sinergic și a căror pondere asupra funcției celulelor parietale este imposibil de apreciat (58). Pe o populație omogenă de celule parietale se poate studia efectul secretagogilor, urmărind modificările morfologice și metabolice apărute după expunerea lor la efectul stimulării. Stimularea cu histamină, carbachol și gastrină a celulelor parietale produce modificări similare celor descrise după stimularea *in vivo*, caracterizate prin creșterea și înmulțirea elementelor tubuloveziculare și acumularea lor în canaliculi prevăzuți cu microvilozități, care drenează în lumenul glandular (58).

Modificările biochimice produse de secretagogi în celulele parietale se pot estima prin determinarea consumului de oxigen, care este proporțional cu secreția de  $H^+$  și prin acumularea aminopirinei marcată cu  $^{14}C$ , care este un indicator al funcției parietale. Aminopirina este o bază slabă care, în formă neionizată, difuzează rapid prin membrana celulară. În cazul stimulării celulei parietale, aminopirina, ajungând în mediu acid (cu pH sub 5,0), devine protonat și nu mai este difuzibilă, fiind captată de sistemul tubulovezicular celular. După acțiunea și interacțiunea secretagogilor, după expunerea celulei parietale la inhibitori ai fosfodiesterazei și a analogilor de cAMP (dibuti-

ril-cAMP) se produce atât creșterea consumului de oxigen, cât și acumularea de aminopirină.

În celulele parietale izolate, histamina produce acumularea intracelulară de cAMP printr-un proces dependent de doză. Gastrina sau car-

parte catalitică, inactivată de o subunitate inhibitoare. Formarea complexului dintre nucleotidul ciclic și subunitatea inhibitoare activează proteinkinaza, care, la rândul ei, fosforilează o serie de enzime intracelulare, printre care anhidraza carbo-

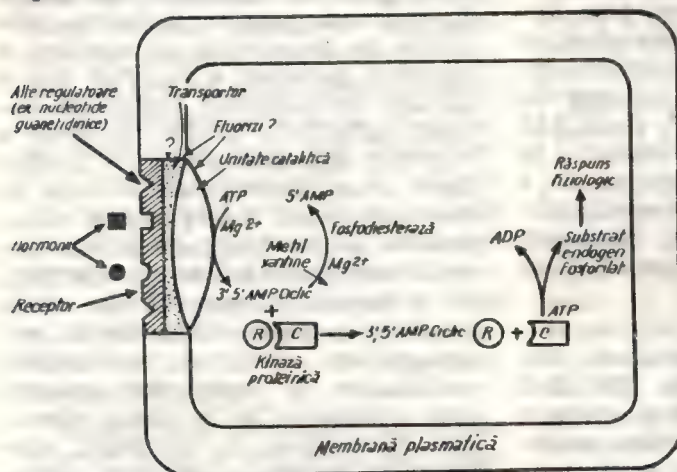


Fig. 84 — Model schematic al sistemului adenilatciclază — cAMP. Subunitățile R și C ale proteinkinazelor reprezintă componentele reglatoare și, respectiv, catalitice.

bacholul nu au acest efect, dar adăugate împreună cu histamina augmentează acumularea cAMP, denotând interacțiunea amplificatoare dintre secretagogi. Creșterea paralelă a consumului de  $O_2$  și a captării aminopirinei, ca indicatori ai activității secretorii, demonstrează că acumularea cAMP este implicată în medierea procesului secretor. Inhibitorii fosfodiesterazei — enzimă care degradează intracelular cAMP — și analogii cAMP (dibutiril-cAMP) reproduc efectele amintite. Aceste constatări reprezintă criteriile principale pentru care cAMP este considerat mediatorul intracelular al acțiunii histaminice (6, 58).

Sediul și mecanismul exact al acțiunii cAMP rămân controversate (fig. 84). Datele experimentale sugerează că una dintre căile majore de acțiune a cAMP este activarea proteinkinazelor. Aceste enzime — evidențiate în mucoasa gastrică a multor specii — sînt constituite dintr-o

nică și proteinele de membrană, modificînd astfel atât producția  $H^+$  cit și permeabilitatea membranei (6). Investigații recente efectuate de Pușcas arată însă că cAMP inhibează, dependent de doză, activarea anhidrazei carbonice de către histamină, fenomen prezent atât pe enzima purificată, cât și pe cea din mucoasa gastrică. Alături de stimularea adenilatciclazei prin histamină, rezultînd acumularea de cAMP, acest efect al nucleotidului ar putea constitui un mecanism de tip *feedback* în reglarea producției  $H^+$  (48).

Funcția de mesager intracelular al cAMP a fost reconsiderată odată cu descoperirea efectului prostaglandinelor. Constatarea că unele prostaglandine ( $PGE_2$ ,  $PGE_1$ ) și analogii lor sintetici (dimetilați inhibează puternic secreția gastrică acidă, deși stimulează adenilatciclaza, a constituit un obstacol în calea acceptării cAMP ca mediator intracelular al efectului histaminic (58). Rezultatele inițiale



au arătat că acest efect este mai puternic la nivelul elementelor neparietale (74), rezultatele obținute pe celule parietale fiind contradictorii, unii autori raportând stimularea, alții inhibarea adenilatciclazei (58, 59, 60). Faptul că prostaglandinele inhibează secreția gastrică acidă stimulată prin histamină, gastrină, acetilcolină, bombesină și colecistokinină, fără să influențeze secreția de pepsină, sugerează că ele acționează direct asupra celulelor parietale (43), intervenind în faza intracelulară a secreției acide. Studii mai noi raportează inhibiția adenilatciclazei din celulele parietale (43, 58, 60). Spre deosebire de adenilatciclaza stimulată de histamină, enzima asupra căreia acționează  $PGE_2$  și  $PGE_1$  nu este inhibată de cimetidină (43). Consecutiv acestor rezultate, s-a sugerat că la nivelul celulei parietale, există două sisteme adenilatciclază-cAMP, unul activat de histamină și celălalt influențat de prostaglandine.

Recent s-a identificat un nou metabolit al acidului arahidonic, prostaciclina ( $PGI_2$ ), care se formează în mucoasa gastrică și este un inhibitor puternic al secreției gastrice. Derivații metilați sintetici ai acestei substanțe inhibează stimularea adenilatciclazei prin histamină, dar în concentrații de 100 de ori mai mari decât  $PGE_2$ . Pe alte țesuturi (adipocite, trombocite) s-a demonstrat că  $PGI_2$  în doze mici inhibează formarea de cAMP, iar în doze mari stimulează producerea nucleotidului, observația sugerând că există receptori diferiți pentru medierea efectului prostaglandinic (60). Pușcaș a demonstrat recent că derivații metilați ai  $PGE_2$  inhibează activarea anhidrazei carbonice produsă de histamină. Stabilirea rolului exact al prostaglandinelor în funcția celulelor parietale necesită noi investigații (43).

Într-o recentă sinteză a mecanismului secreției gastrice acide, Forte trage concluzia că cAMP, deși implicat în mod cert în procesul secretor acid, nu reprezintă totuși faza finală a producerii secreției acide (17).

**Activarea directă a anhidrazei carbonice.** Rolul central al anhidrazei carbonice în producerea secreției gastrice acide a fost descoperit de Davenport în 1939 (13). Enzima, sub forma a 2 izoenzime (B și C), este prezentă din abundență în citoplasma celulelor parietale, în vecinătatea sistemului tubulovezicular (36). Carboanhidraza catalizează reversibil hidratarea  $CO_2$ , reprezentând astfel sursa principală a  $H^+$  ce urmează a fi eliminați din celulă prin pompa de ioni dependentă de ATP-azele de membrană. Cercetările efectuate de Pușcaș au demonstrat că histamina este un activator direct puternic și reversibil al anhidrazei carbonice. Investigațiile au fost efectuate utilizând atât enzima purificată din hematiile de bou, cât și enzima din mucoasa gastrică de om. S-a constatat că histamina, în concentrații între  $10^{-7}$  și  $10^{-2}$  M crește semnificativ activitatea enzimei eritrocitare purificate și a enzimei din mucoasa gastrică, printr-un proces dependent de doză, efectul maxim al histaminei apărând la concentrații între  $10^{-3}$  și  $10^{-2}$  M, concentrații ce sînt stimulative ale secreției gastrice acide în condiții fiziologice (45, 46). Astfel, activitatea anhidrazei carbonice eritrocitare crește de la  $2086 \pm 181$  U.E. pînă la  $3105 \pm 218$  U.E., iar a celei din mucoasa gastrică de la  $147 \pm 17,38$  U.E.S. la  $207,81 \pm 23,13$  U.E.S. (46, 47). Determinarea activității enzimatiche din piesele biopsice, recoltate endoscopic de la bolnavii cu ulcer duodenal și persoane sănătoase, înainte și după 30—45 de minute de la administra-



rea dozei maxime de histamină, arată o activare la fel de semnificativă a enzimei. O constatare interesantă este că în vreme ce la persoane sănătoase, cu valori clorhidrice normale, administrarea histaminei dublează activitatea bazală a enzimei din mucoasă (de la  $187 \pm 26$  U.E. la  $334 \pm 24$  U.E.), la bolnavii cu ulcer duodenal activitatea enzimatică crește exploziv, de 3—4 ori față de valorile bazale, după administrarea histaminei. dovadă a sensibilității crescute a enzimei față de histamină. Faptul că activarea enzimatică este reproductibilă pe enzima purificată arată că acest mecanism este direct, fără intervenția vreunui mediator intracelular. Interpretarea datelor obținute pe enzima din mucoasa gastrică este îngreuiată de faptul că particulele biopsice din care se fac determinările conțin de fapt un amestec de celule (parietale, superficiale, mucoase), fiecare dintre acestea având cantități variabile de anhidrază carbonică (24). Este greu de stabilit, dacă la bolnavii cu ulcer duodenal și hiperaciditate, activarea explozivă a anhidrazei carbonice se datorează creșterii numărului de celule parietale sau a activității enzimei, care este prezentă în cantitate mai mare, sau sub o formă particulară, cu sensibilitate crescută la histamină (izoenzimă?).

Activarea directă a anhidrazei carbonice poate fi antagonizată de blocați ai receptorilor de tip  $H_2$ , anticolinergice neselective (atropina) și selective (pirenzepina) (49, 50), dar nu și de inhibitorii receptorilor de tip  $H_1$ . Administrarea cimetidinei antagonizează, dependent de doză, activarea prin histamină a enzimei atât a celei purificate, cât și a celei din mucoasa gastrică. Astfel, după adăugarea cimetidinei (în concentrații echimolare histaminei) activitatea enzimei eritrocitare purifi-

cate nu mai crește în prezența histaminei decât de la  $2086 \pm 181$  U.E. la  $2224 \pm 207$  U.E., iar cea a enzimei din mucoasa gastrică, de la  $147,16 \pm 17,38$  la  $153,83 \pm 19,45$ , aceste diferențe fiind statistic nesemnificative (49). Aceleași constatări s-au făcut și după administrarea pirenzepinei, inhibitor al receptorilor muscarinici, histamina măbind activitatea enzimei purificate de la  $2072,5 \pm 105$  U.E. la  $2899 \pm 182$  U.E., iar histamina administrată în prezența pirenzepinei modificând nesemnificativ activitatea enzimei ( $1866 \pm 96$  U.E.). În cazul mucoasei gastrice, activarea prin histamină (de la  $327 \pm 22$  U.E. la  $420,37 \pm 31$  U.E.) scade în prezența pirenzepinei la  $280,37 \pm 24$  U.E. (50).

Aceste rezultate sugerează că molecula anhidrazei carbonice ar putea fi sediul receptorilor de tip  $H_2$  și a celor colinergici de tip muscarinic, enzima avind un rol complex în reglarea secreției gastrice acide. Această posibilitate va trebui investigată cu luarea în considerare a criteriilor acceptate pentru stabilirea unei interacțiuni de tip receptor—mediator (67).

**Interacțiunile histaminei cu secretagogii.** Studiul comparativ al efectelor fiziologice ale secretagogilor gastrici (histamină, acetilcolină și gastrină), precum și al inhibitorilor lor specifici, a condus la recunoașterea interdependenței dintre stimulatorii secreției gastrice acide. Pe celule parietale s-a evidențiat prezența de receptori specifici pentru fiecare secretagog; astfel, la nivelul celulelor parietale efectul histaminei este blocat doar de antagoniștii receptorilor  $H_2$  (metiamida, cimetidina), cel al carbamilcholinei de atropină, iar stimularea gastrinică nu este inhibată nici de metiamidă, nici de atropină. Pornind de la aceste date far-



macologice, s-au efectuat o serie de investigații privind interacțiunea dintre secretagogi, mai ales că specificitatea lor *in vitro*, este neconcordantă cu studiile clinico-secretorii, întrucât atât atropina cât și cimetidina inhibează toate formele de secreție stimulată (58). Ca mediator intracelular al efectului histaminic s-a identificat cAMP; în schimb, nici gastrina, nici acetilcolina nu acționează asupra adenilatciclazei (6, 58), gastrina fiind de altfel un stimulator slab al celei parietale izolate. În prezența histaminei însă, atât gastrina cât și carbacholul amplifică răspunsul biochimic celular (evidențiat prin creșterea consumului de  $O_2$ , captarea de aminopirină și acumularea de cAMP). Acest mecanism a fost denumit de Soll interacțiune potențitoare, o astfel de interacțiune fiind caracterizată teoretic prin creșterea efectului a 2 sau mai mulți secretagogi peste valorile obținute cu fiecare substanță în parte și cu suma lor (58). Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu se cunoaște; unele observații, după care gastrina și acetilcolina ar crește permeabilitatea membranei celulare pentru calciu, nu au fost argumentate convingător (58). Esențial în aceste cercetări este faptul că interacțiunile potențitoare nu apar în prezența histaminei, rolul ei fiind demonstrat și prin faptul că cAMP și analogii administrați concomitent cu gastrina sau carbamilcolina, reproduc aceleași interacțiuni ca și histamina însăși.

Pe baza acestor interacțiuni, Grossman și Konturek au elaborat un model funcțional al celei parietale, conform căruia celula parietală ar dispune de receptori specifici pentru histamină, gastrină și acetilcolină, aflați în interdependență funcțională, astfel încât stimularea unuia dintre receptori creș-

te, în prezența histaminei, sensibilitatea celei parietale la ceilalți secretagogi, iar blocarea unuia deprimă răspunsul secretor și la ceilalți stimulenți (21, 55). În lumina acestui model, efectul *in vivo* aparent nespecific al atropinei și al blocanților receptorilor  $H_2$  este explicabil. Faptul că interacțiunile potențitoare nu apar decât în prezența histaminei, sugerează, ca o completare a teoriei celor 3 receptori, rolul de mediator comun final al histaminei, postulat încă de Code (12). În condiții fiziologice, interacțiunile potențitoare dintre secretagogi servesc pentru integrarea răspunsului secretor la stimulările variate (58). Cei trei principali secretagogi se eliberează prin mecanisme diferite: acetilcolina prin stimulare vagală și reflexe intramurale, gastrina prin stimulare colinergică și alimentară, iar histamina — cel puțin la animalele de experiență — este eliberată prin gastrină și acetilcolină, astfel încât celula parietală este expusă în mod constant efectului acestora. Secvențialitatea fiziologică a acestor procese nu este însă pe deplin elucidată.

Pușcaș (47), prin cercetările enzimactice *in vitro*, a evidențiat recent că la nivelul anhidrazei carbonice au loc interacțiuni potențitoare similare celor descrise pe celule parietale izolate, interacțiuni ce nu se manifestă decât în prezența histaminei, iar fenomenul este independent de prezența altor mediatori. Asocieră, în concentrații subliminare, a histaminei cu gastrina, acetilcolina și calciu crește semnificativ activitatea anhidrazei carbonice, activare ce depășește valoric pe cea obținută cu fiecare secretagog în parte precum și suma lor, criteriul interacțiunii potențitoare fiind, deci, respectat. Aceste rezultate vin în sprijinul posibilității existenței recep-



torilor specifici, de tip  $H_2$ , muscari-  
nic și gastrinic, pe molecula anhi-  
drazei carbonice.

**Histamina și ATP-azele de mem-  
brană.** Secretagogii nu își exercită  
efectul lor stimulator direct asupra  
celulelor parietale, ci prin intermediul  
mesagerilor intracelulari, în acest  
sens rolul cAMP fiind bine docu-  
mentat. Secreția acidă constă de  
fapt, din producerea de  $H^+$ , stoca-  
rea și transportul lor în sistemul  
tubulovezicular — proces ce are loc  
și în absența secretagogilor — și  
eliminarea lor din celule, împotriva  
gradientului de concentrație, prin  
intermediul pompei de ioni. Activi-  
tatea anhidrazei carbonice este esen-  
țială pentru producerea de  $H^+$ , în-  
trucît reacția necatalizată de hidra-  
tare a  $CO_2$  — cel puțin la amfibieni  
— nu întretine decât un nivel minim  
de secreție (13, 17, 45). Celula oxin-  
tică elimină produșii reacției de  
hidratare,  $HCO_3^-$  părăsind celula  
spre circulație, iar  $H^+$  spre lumenul  
glandular. Studiile utilizînd mem-  
brane izolate provenind din mucoa-  
sa gastrică au permis identificarea  
ATP-azelor, a căror activitate este  
dependentă de prezența unor ioni  
(17). Diferiți autori, pe diverse spe-  
cii (amfibieni, pisică, șobolan și re-  
cent la om) (54), au caracterizat mai  
multe sisteme ATP-azice, a căror  
activitate este dependentă de  $K^+$   
(54),  $Mg^{2+}$  și  $HCO_3^-$  (65),  $Na^+$  și  $K^+$   
(41, 42).

La om, ATP-aza dependentă de  
 $K^+$  răspunde de schimbarea, prin  
membrana celulară, a  $H^+$  cu  $K^+$ ,  
proces neutru din punct de vedere  
electric, dar necesitînd energie, în-  
trucît se face împotriva gradientu-  
lui de concentrație. Cealaltă compo-  
nentă a secreției gastrice,  $Cl^-$  se se-  
cretă tot activ, prin activitatea  
ATP-azei dependentă de  $Na^+$  și  $K^+$ .

Histamina inhibează unele ATP-  
aze de membrană. În general, sub-

stanțele care stimulează formarea  
de cAMP prin activarea adenilatci-  
clazei (histamina, inhibitorii de fos-  
fodiesterază etc.) acționează în sens  
opus asupra ATP-azelor, acest efect  
interpretîndu-se ca un mecanism de  
feedback în reglarea secreției acide.  
cAMP inhibează și el ATP-aza de-  
pendentă de  $Na^+$  și  $K^+$ , enzimă a  
cărei activitate este proporțională  
cu nivelul secreției gastrice acide  
(42). Efectul inhibitor al histaminei  
asupra ATP-azei dependente de  
 $Na^+$  și  $K^+$  apare la concentrații mai  
mari de  $10^{-6}$  M, sensibilitatea ade-  
nilatciclazei la histamină fiind dife-  
rită de cea a ATP-azei (41). Kash-  
bekar (cit. 65) a descris recent o al-  
tă ATP-ază, dependentă de  $Mg^{2+}$   
și  $HCO_3^-$  și inhibată de  $SCN^-$ , pe  
care o consideră implicată în secre-  
ția  $H^+$ . Acetazolamida s-a dovedit a  
fi nu numai un inhibitor al anhi-  
drazei carbonice, ci și al ATP-azei  
dependente de  $Mg^{2+}$  și  $HCO_3^-$ , a-  
ceste date fiind obținute pe mucoa-  
sa jejunală de șobolan, iar *in vitro*,  
anhidraza carbonică mărește activi-  
tatea acestei ATP-aze. Mecanismul  
ipotetic prin care anhidraza carboni-  
că se cuplează cu ATP-aza este fur-  
nizarea, în urma hidratării cataliti-  
ce a  $CO_2$ , de  $HCO_3^-$  necesar pentru  
funcționarea ATP-azei, implicată în  
transportul de  $H^+$  (65). Investigații  
viitoare, pe celule parietale izolate,  
trebuie să elucideze existența aces-  
tor interacțiuni enzimatice (37).

## Concluzii

Histamina, cunoscută ca unul din-  
tre cei mai puternici stimulenți ai  
secreției gastrice acide, este sinteti-  
zată la nivelul mucoasei gastrice de  
către celule specializate incomplete  
cunoscute (mastocite? celule endo-  
crine?) și se eliberează în condiții  
fiziologice sub influența altor secre-  
tagogi (gastrina, acetilcolina). Meca-  
nismul intracelular de acțiune al hi-



staminei este complex. Prezența receptorilor de tip  $H_2$  pe celula parietală este evidențiată prin studiul analogilor agonști și antagonști ai histaminei și prin legarea histaminei și a analogilor marcați de fracțiunile celulare din mucoasa gastrică. Efectele biochimice intracelulare ale histaminei sînt complexe, pînă în prezent fiind cunoscute activarea

adenilatciclazei și a anhidrazei carbonice și inhibiția ATP-azelor de membrană, între aceste mecanisme existînd multiple posibilități de autoreglare de tip *feedback*, deocamdată încă insuficient cunoscute. Complexitatea acestor mecanisme sugerează posibilitatea ca mecanismul și sediul acțiunii histaminei să aibă loc nu hormonal ci enzimatic.

### Bibliografie selectivă

- ADLAND E., BERSTAD A., GRANE-RUS G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 749—754.
- BABB R. R. — *Postgrad. Med.*, 1980, 68, 6, 87—93.
- BALDI F., SALERA M. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 171—176.
- BERGLINDH T., HELANDER H., SACHS G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, suppl. 55, 7—20.
- BERSTAD A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, suppl. 63, 82—89.
- BIECK P. R. — The Role of Cyclic Nucleotides in Gastric Acid Secretion. In: Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract (sub red. Case R. M., Goebbell H.), MTP Press, Lancaster, 1976, p. 129—147.
- BLACK J. W., DUNCAN W. A. M. și colab. — *Nature (Lond.)*, 1972, 236, 385—390.
- BLUM A. L., HAMMER R. — Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Demeter Verlag, Grafelfing, 1979.
- BLUOM G. D., HELANDER H. F., KRUGER P. G. — *Med. Biol.*, 1978, 56, 201—208.
- CARD W. I., MARKS I. N. — *Clin. Sci.*, 1960, 19, 147.
- CHEY W. Y. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitrick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 200—231.
- CODE C. F. — *Fed. Proc.*, 1966, 24, 1311—1320.
- DAVENPORT H. W. — The Physiology of the Digestive Tract, Years Book Med. Publ., Chicago, 1977.
- DOZOIS R. R., MADSON T. H., DOUSA T. P. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 4, 273—278.
- ENNIS M., PEARCE F. L. — *Int. Arch. Allergy*, 1979, 60, 461—464.
- FANTOZZI R., MASINI E. și colab. — *Nature (Lond.)*, 1978, 272, 473—474.
- FORTE J. G., MACHEN T. E., OBRINK J. K. — *Ann. Rev. Physiol.* 1980, 42, 111—126.
- GANELLIN C. R. — Histamine Receptors, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1979, cap. 10, 9.1—10.2.
- GARLAND L. G., PAYNE A. N. — The Role of Cell-Fixed Calcium in Histamine Release by Compound 48/80, *Brit. J. Pharm.*, 1979, 65, 609—613.
- GINSBERG R., BRISTOW M. R., STINSON E. B., HARRISON C. D. — *Life Sci.*, 1980, 26, 2245—49.
- GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Acid Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
- GROSSMAN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
- HAKANSON R., LIEBERG G. — *Europ. J. Pharmac.*, 1970, 12, 94.
- HAKANSON R., ALUMETS J. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 14, suppl. 55, 21—28.
- HIRSCHOWITZ B. I., RENTZ J., MOLINA E., WALDO A. L. — *Agents and Actions*, 1979, 9, 5—6, 428—434.
- HOLLE F. — Fortschritte der Vagotomie, München, 1977.
- HOLLENBERG M. D. — *Pharmacol. Rev.*, 1979, 30, 4, 393—410.
- HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 18, 353—364.
- IPPOLITI A., ISENBERG J. I., HAGIE L. — *Gastroenterology*, 1981, 80, 55—59.
- ISENBERG J. I. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. M. Sleisenger, Fordtran J. S., ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 714—728.
- JOHANSSON C., KOLLBERG B. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 14, suppl. 55, 126—130.

32. JOHNSON L. R., JONES R. S., AURES D., HAKANSON R. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 1051.
33. JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 106.
34. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLEKSY J. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 3, 392—400.
35. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinale Physiologie*, G. Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
36. KUMPULAINEN T. — *Histochemistry*, 1979, 62, 271—280.
37. LEWIN M. J. M., SOUMARMON N., BONFILS S. — *Gastrin and Histamine Receptors in Gastric Mucosa*. In: *Progress in Gastroenterology* (sub red. Glass J. B. J.), vol. III Grune and Stratton, New York, 1977, p. 203—241.
38. LORENZ W. și colab. — *Stimulus-Secretion Coupling in the Human and Canine Stomach: Role of Histamine*. In: *Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract* (Case R. M., Goebell H.), MTP Press, Lancaster, 1976, p. 177—193.
39. MASLINSKY S., CODE C. F. — *The Stimulation of Gastric Secretion by Methylated Histamine*. In: *"Histamine"* (sub red. Maslinsky S.), Dowden-Hutchinson and Ross Inc., Pennsylvania, 1973, p. 224.
40. MASLINSKY S., DZIERZKOWSKA J., DEBSKI L., KALETA Z. — *Acta physiol. pol.*, 1977, 28, 6, 516—520.
41. MOZSIK GY., NAGY T., TARNOK F., VIZI F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, 36, 1, 1—29.
42. MOZSIK GY., KUTAS J., NAGY L., TARNOK F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, 36, 1, 459—466.
43. PESKAR B. M. — *Hepato-Gastroent.*, 1980, 27, 4, 320—330.
44. PLAUT M. — *J. All. clin. Immun.*, 1979, 63, 6, 371—375.
45. PUȘCAȘ I. — *Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală*, Ed. medicală, București, 1978.
46. PUȘCAȘ I., BUZAȘ GH., CONTRASIU P. — *Direct Activation of Carbonic Anhydrase by Histamine*, The VI-th World Congress of Gastroenterology, Madrid, 1978, p. 213.
47. PUȘCAȘ I., CHIU A. și colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, 17, 1, 67—75.
48. PUȘCAȘ I., VOICU L. — *Med. internă (Buc.)*, 1980, 32, 3, 281—283.
49. PUȘCAȘ I. — *Med. internă (Buc.)*, 1979, 32, 5, 481—485.
50. PUȘCAȘ I., BUZAȘ G., SURANYI P., DOMUȚA M. — *Arzneimittel-Forsch. Drug. Res.*, 1981, 31, I, 3, 508—510.
51. RISING R. J., NORRIS D. B., WAR-RANDER S. E., WOOD T. P. — *Life Sci.*, 1980, 27, 199—206.
52. RUOFF H. J., BECKER M. și colab. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1979, 15, 147—151.
53. RUOFF H. J., PAINZ B. și colab. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 725—730.
54. SACCOMANI G., CHANG H. H., CRA-GO S., SACHS G. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 627—635.
55. SAMLOFF M. I. — *The Stomach*. In: *"Current Gastroenterology and Hepatology"* (sub red. Gitnick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 34—64.
56. SCHWARTZ J. C. — *Life Sci.*, 1979, 25, 895—912.
57. SHARPE P. C., MILLS J. G. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 377—384.
58. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
59. SOLL A. H., WOLLIN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 5, E 444—E 450.
60. SOLL A. H., WHITTLE B. J. R. — *Prostaglandins*, 1981, 21, 2, 353—365.
61. SOLL A. H., LEWIN K. L., BEAVEN M. A. — *Gastroenterology*, 1981, 80, 717—727.
62. STOPIK D., BEGER H. G., HAMPEL K. E. — *Klin. Wschr.*, 1978, 56, 241—246.
63. SUN D. H. C., ROTH J. L. A. — *Tests Employed in Analysis of the Stomach Contents and Their Clinical Significance*. In: *"Gastroenterology"* (sub red. Bockus H. L.), ed. a III-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 419—438.
64. SUN D. C. H., MIRZA A. H., MITCHELL C. S. — *Amer. J. Gastroent.*, 1977, 67, 338—344.
65. SUZUKI S. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1980, 67/B, 277—288.
66. SUBRAMANIAN N., MITZNEGG P. și colab. — *Acta hepato-gastroent.*, 1979, 26, 133—135.
67. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237(3), E284—294.
68. TAYLOR R. J. — *Biochem. Pharm.*, 1978, 27, 2653—54.
69. VARRO V. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1980, 56, 2, 141—142.
70. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 14, suppl. 55, 84—95.
71. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 587—591.



72. WOODBURY D. M. — Carbonic Anhydrase Inhibitors. In: *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action* (sub red. Glase G. H., Penry J. K., Woodbury D. M.), Raven Press, New York, 1980, p. 617—633.

73. WOODINGS E. P., DIXON D. T., HARRISON C., CAREY P., RICHARDS D. A. — *Gut*, 1980, 21, 187—191.  
74. WOLLIN A., SOLL A. H., SAMLOFF M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 5, E437—443.

## Prostaglandinele

Prostaglandinele (PG) sînt acizi grași superiori hidroxilați, constituiți din 20 atomi de carbon, dispuși într-un ciclu pentanic cu 2 lanțuri laterale, unul carboxilic celălalt alchilic. Derivate ale unui acid gras ipotetic cu 20 atomi de carbon — acidul prostanic (fig. 85) —, PG

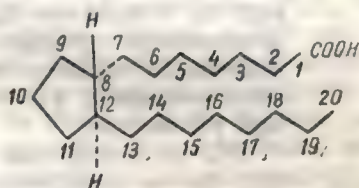


Fig. 85 — Acidul prostanic.

diferă între ele prin numărul și tipul grupărilor oxigenate și prin numărul dublelor legături prezente în lanțurile laterale și segmentul ciclopentanic al moleculei. Pe baza funcțiilor chimice din nucleul ciclopentanic, PG se grupează în 6 serii, denumite prin literele E, A, B, F, C și D (fig. 86), pînă în prezent fiind izolate cel puțin 14 prostaglandine naturale și sintetizate un mare număr de analogi prostaglandinici.

PG se găsesc în toate țesuturile animalelor și omului, (recent au fost descoperite și în regnul vegetal), în cele mai multe în concentrații care nu depășesc 1 ng/g țesut proaspăt (PGE și PGF), în unele țesuturi concentrațiile fiind atât de mici încît nici nu pot fi dozate. Prostaglandinele din țesuturi provin din sinteză locală sau sint extrase din sângele circulant, unele țesuturi (plămîinii, ficatul etc.), avînd capacitatea de a capta PG din sângele care le irigă și a le neutraliza. În umo-

rile organismului PG se găsesc de asemenea în concentrații extrem de mici (ng sau chiar pg) (1), excepție făcînd lichidul seminal, în care con-

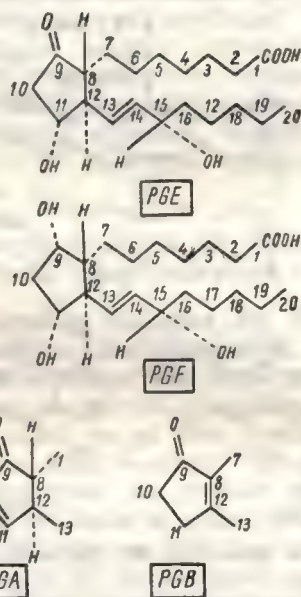


Fig. 86 — Diferențele structurale esențiale între principalele serii de PG (reprodusă după Păușescu E. și Popescu Mihaela Virginia, 1981).

centrația globală a PG și a compușilor lor hidroxilați ajunge la 100 μg/ml. Nivelul plasmatic al PG la om este apreciat la valori cuprinse între 0,7 și 2,5 ng/ml, valorile fiind mai mari în ser, deoarece în timpul procesului coagulării plachetele sanguine eliberează PGE și PGF.

PG se sintetizează în țesuturi din acizii grași polinesaturați (esențiali), PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2α</sub> din acidul arahidonic (fig. 87) și PGE<sub>1</sub> și PGF<sub>1α</sub> din acidul (di)homo-γ-linoleic (3). PGA<sub>1</sub> și PGA<sub>2</sub> se formează din prostaglan-

dinele corespunzătoare ale seriei E, prin pierderea unei molecule de apă, iar  $PGB_1$  și  $PGB_2$  provin din PG seriei A, printr-o izomerizare simplă (9). Acizii grași din care se sintetizează PG se găsesc în membranele

componente care pot cataliza numai unele etape ale procesului. Sintetaza prostaglandinică este prezentă în toate țesuturile mamiferelor, sub influența ei sintetizându-se din substraturile adecvate un amestec de PGE și PGF. Procesul sintezei PG este extrem de complex, o etapă importantă în cursul sintezei prostaglandinelor E și F fiind formarea complexilor peroxidici (endoperoxizi,  $PGG_2$  și  $PGH_2$ ), apoi din endoperoxizi se sintetizează  $PGE_2$ ,  $PGF_2$ , precum și tromboxan  $A_2$  și prostaciclina ( $PGI_2$ ) care intervin în reglarea tonusului vascular și a adeziității plachetare.

PG se sintetizează rapid, dar se inactivează la fel de rapid, de aceea nu se acumulează în țesuturi, unde concentrațiile lor ridicate ar putea deveni periculoase (9). Sintetizate la nivelul membranelor celulare, PG sînt eliberate

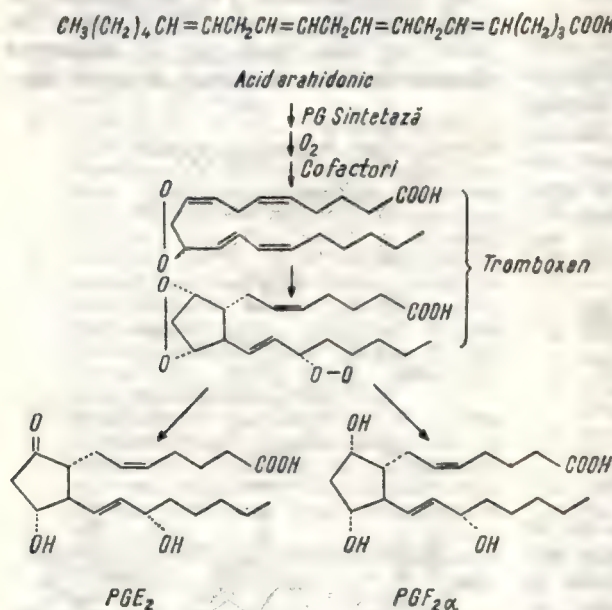


Fig. 87 — Biosinteza PG din acidul arahidonic.

celulare, incorporați în molecule de fosfolipide (în special în lecitină), de aceea prima etapă în sinteza PG constă în eliberarea acestor precursori sub acțiunea fosfolipazei A, activată de stimuli fiziologici (distensie mecanică, hipertonia conținutului gastric, stimulare vagală, acetilcolină, histamină), farmacologică (pentagastrină) sau patologică (ischemie, hipoxie etc.), prin mecanisme încă insuficient cunoscute (5). După eliberarea lor din fosfolipidele membranare, acizii grași polinesaturați, sub influența unor sisteme enzimatice complexe din membranele celulare, sînt transformați în PG. Din acest complex enzimatic, cunoscut sub denumirea de sintetază prostaglandinică, au fost izolate anumite

în lichidele extracelulare ca atare sau sub forma unor precursori avansați și acționează local sau la distanță asupra unor receptori situați pe suprafața externă a membranelor celulare. Receptorii prostaglandinici membranari sînt specifici, ei putînd fi inhibați reversibil de către DDT (1,4-ditiotreitol) și PHMB (p-hidroxi-mercuribenzoat), care nu influențează și efectul altor mediatori (serotonina, acetilcolina). Acești receptori sînt macromolecule proteice, care pentru a fixa PG necesită prezența lipidelor sau a fosfolipidelor membranare, precum și a  $Ca^{2+}$ , în absența  $Ca^{2+}$  specificitatea lor pentru PG și capacitatea de a le fixa scăzînd foarte mult (9).



PG exercită în țesuturi rolul de modulatori ai acțiunilor hormonale, ai transducerii nervoase colinergice și adrenergice și ai unor schimburi ionice transmembranare. Numeroase cercetări experimentale conduc la concluzia că principalele acțiuni biologice ale PG se realizează prin influențarea sistemului adenilatciclază (AC) — cAMP — fosfodiesterază (PDE). PG activează sau inhibează AC din țesuturi, enzimă care stimulează generarea, din ATP, a cAMP-ului (mediator secund celular al unor hormoni și neurotransmițători) și, într-o măsură mai redusă, PG influențează și activitatea PDE, enzimă care inactivează cAMP prin deciclare. Răspunsul diferit la PG al diverselor țesuturi nu depinde numai de doză, ci și de anumite particularități tisulare și, probabil, de diferențele dintre adenilatciclazele din diverse țesuturi.

Sintetizate în țesuturi, PG acționează ca hormoni locali și sînt rapid inactivate în lichidele interstițiale, dar mai ales în anumite organe bogate în enzime care catabolizează PG (plămîinii, ficatul, tractul digestiv, suprarenalele etc.). Inactivarea celulară a PG se realizează prin procese de izomerizare, oxidare și reducere, sub acțiunea unor enzime specifice prezente în toate țesuturile animale (izomerase, dehidrogenaze, reductaza prostaglandinică etc.). Injectarea la animale de PGE marcată cu tritium este urmată de dispariția radioactivității plasmatice în proporție de 70—90% după o primă trecere a singelui prin ficat (4), concomitent cu creșterea radioactivității hepatice (7). Atît la om cît și la animale a fost evidențiată eliminarea biliară a PG, la om s-a sugerat chiar existența unei circulații a PGE, sau a metabolizilor acesteia, similară circulației enterohepatice (8). Cercetările efectuate cu

PGE marcată izotopic au demonstrat o acumulare importantă a radioactivității la nivelul țesutului conjunctiv și al lumenului intestinal, de aceea se admite că originea PG din bilă este atît hepatică cît și intestinală.

PG s-au dovedit a fi unele dintre cele mai active substanțe biologice cunoscute, exercitînd în concentrații extrem de reduse ( $10^{-9}$  g/ml) o diversitate extraordinară de efecte biologice asupra sistemului nervos central și periferic, sistemelor cardiovascular, bronhopulmonar, gastro-intestinal, excretor, reproducător feminin și masculin, endocrino-metabolic etc.

#### *Efectele biologice ale PG asupra tractului gastro-intestinal*

Efectele biologice ale PG asupra tractului gastro-intestinal au fost mult studiate, PG fiind prezente în toate structurile digestive, de unde de altfel au și fost izolate pentru prima dată de către Vogt (1949), iar fragmentele de stomac și intestin fiind utilizate și astăzi pentru dozarea biologică a PG. La nivelul stomacului PG influențează motilitatea, secreția și irigația mucoasei.

Cercetările *in vitro* au precizat că prostaglandinele din seriile E și F stimulează contractilitatea musculaturii netede a tractului digestiv (1). Musculatura longitudinală și circulară a fundusului gastric de șobolan se contractă *in vitro* sub acțiunea  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_{1\alpha}$  și  $PGF_{2\alpha}$  iar pe musculatura stomacului uman PGE stimulează contracția stratului muscular longitudinal și o inhibează pe cea a stratului circular (1). Aceste efecte contractile ale musculaturii gastrice sînt inhibitate parțial de atropină, hioscină și tetrodotoxină, de aceea se admite că, cel puțin în parte, ele implică și o componentă nervoasă; de asemenea, fragmentele



recoltate din musculatura regiunii fundice a stomacului de șobolan continuă să se contracte sub influența PG din seriile E și F și după pretratarea lor cu methysergide — derivat al acidului lisergic care inhibează sensibilitatea la serotonină.

Efectele *in vivo* sînt diferite în funcție de specie. Astfel la ciine prostaglandinele din seria E inhibează motricitatea antrului piloric, iar la șobolan, șoarece și cobai o stimulează, în timp ce prostaglandinele din seria F produc întotdeauna efecte stimulante. Efectul PG asupra motilității gastrice la om nu este cunoscut, dar refluxul biliar în stomac, observat după administrare orală sau i.v. a PGE, probabil că se datorează, ca și la ciine, inhibiției motilității antrale și a tonusului sfincterului piloric (2). Cercetările experimentale efectuate pe intestin au adus unele lămuriri asupra mecanismului de acțiune al PG, existînd unele dovezi că PG ar interveni în controlul motilității musculaturii netede gastro-intestinale prin stimularea neuronilor noncolinergici din plexurile intramurale.

PG influențează de asemenea secreția gastrică. Cercetările *in vitro* au demonstrat, pe mucoasa gastrică izolată de broască, că PGE în doze mici (35 mg/ml) inhibează secreția gastrică sau histaminică, iar în doze mari (5 mg/ml) răspunsul secretor se inversează, concomitent cu creșterea consumului de  $O_2$  și cu transferul intracelular de sodiu. Administrarea i.v. la ciine de PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> reduce semnificativ secreția gastrică acidă stimulată prin histamină (doză submaximală sau maximală), prin gastrină sau 2-deoxiglucoză, precum și secreția gastrică postalimentară. Efectul inhibitor afectează atât volumul total al secreției cît și debitul de HCl și de pepsină și a fost observat atît pe micul stomac cu inerva-

ție intactă (Pavlov) cît și pe cel denervat (Heidenhain). Inhibiția este dependentă de doză (doza de 1  $\mu$ g/Kg/min produce o inhibiție de aproximativ 60%) și este mai marcată atunci cînd stimularea secreției gastrice se face cu 2-deoxiglucoză, comparativ cu alți secretagogi, se instalează după 30—40 minute și încetează după aproximativ 2 ore de la oprirea perfuziei de PG. La ciine PGA<sub>1</sub> inhibează numai secreția gastrică stimulată prin alimentație, nu și pe cea posthistaminică. La om PGA<sub>1</sub> inhibează cu aproximativ 30% răspunsul gastrosecretor la histamină, în timp ce PGE<sub>1</sub> administrată oral nu deprimă secreția gastrică indusă de pentagastrină, chiar în doze mari (40  $\mu$ g/Kg), dar o inhibează dacă se administrează i.v. în doze mici (4—5  $\mu$ g/Kg/30 minute). Administrate oral PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> sînt inactive, fiind distruse în segmentele digestive superioare.

Inhibiția secreției gastrice sub influența PG depinde de calea de administrare și de modul de stimulare a secreției. Astfel, după stimularea histaminică perfuzia i.v. de PGE<sub>1</sub> sau un analog sintetic (15-Me-PGE<sub>2</sub>) scade volumul secreției gastrice pînă la 30% și, respectiv, 50% din valoarea inițială (12). În schimb, PGF<sub>1</sub> și PGF<sub>2</sub> nu au nici o influență inhibitorie asupra secreției gastrice clorhidro-peptice. Există relații nete doză-efect, analogul sintetic 15-Me-PGE<sub>2</sub>, perfuzat în doză de 1,0 mg/Kg/h, oprește imediat și total secreția gastrică, dozele de 0,25 mg/Kg/h produc o inhibiție de 50% a gastrosecreției, iar cele de 0,12 mg/Kg/h nu au nici o influență asupra secreției posthistaminice.

Mecanismele inhibiției gastrosecretorii sub influența prostaglandinelor sînt încă insuficient lămurite. Ipoteza unei inhibiții secretorii de origine nervoasă, prin acțiune coli-



nergică sau secundară tulburărilor de motilitate, ori refluxului biliar indus de PG, poate fi exclusă (2). Unii autori au atribuit efectul inhibitor scăderii debitului sanguin al mucoasei gastrice, deoarece la cline  $PGE_1$  diminuează semnificativ fluxul sanguin după stimularea gastrosecreției prin histamină sau pentagastrină (6). Dar majoritatea cercetărilor au utilizat pentru determinarea debitului sanguin al mucoasei gastrice tehnica *clearance*-urilor aminopirinei sau a anilinei, ale cărei rezultate sînt aproximative atunci cînd survin decalaje între secreția gastrică acidă și debitul sanguin al mucoasei, aciditatea crescută mărind *clearance*-ul, iar scăderea acidității diminuîndu-l. La cline și șobolan  $PGE_1$ , în doze care produc inhibiția secreției gastrice, determină o intensă hipotensiune arterială sistemică, prin vasodilatația unor întinse teritorii vasculare și, deci, scade și debitul sanguin al mucoasei gastrice (prin metoda *clearance*-ului la aminopirină). Prin determinări directe s-a demonstrat însă că histamina, pentagastrina și  $PGE_2$  produc vasodilatație în teritoriul gastric, efectul vasodilatator al acestor compuși fiind redus de către indometacină. Aceste constatări experimentale sugerează că sintetizarea continuă de prostaglandine cu acțiune vasodilatatoare menține debitul sanguin al mucoasei gastrice la niveluri bazale, iar secretagogii (pentagastrina, histamina) stimulează ritmul sintezei și eliberării acestor prostaglandine. Dar efectele pentagastrinei asupra secreției și irigației gastrice se pare că se realizează prin intermediul histaminei, deoarece s-a arătat că pentagastrina produce, atît mobilizarea histaminei gastrice, cît și stimularea histidindecarboxilazei, enzimă care catalizează generarea de histamină din histidină. Drogurile blocante ale

receptorilor  $H_2$  (burimamida, metiamida) inhibează secreția gastrică acidă stimulată de histamină și pentagastrină, precum și creșterea tardivă și prelungită a debitului sanguin al mucoasei gastrice provocat de pentagastrină, în timp ce un inhibitor al receptorilor  $H_1$  (difenhidramina) inhibează faza precoce a vasodilatației mucoasei gastrice indusă de pentagastrină. Aceste rezultate dovedesc că histamina mediază efectele vasodilatatoare ale gastrinei acționînd asupra ambelor tipuri de receptori ( $H_1$  și  $H_2$ ), componenta tardivă și intensă a vasodilatației fiind datorată stimulării receptorilor de tip  $H_2$  și avînd ca rezultat sinteza și eliberarea unei prostaglandine vasodilatatoare, dovadă fiind efectul inhibitor al indometacinei asupra acestei componente a vasodilatației mucoasei gastrice după pentagastrină. Dar metiamida (inhibitor al receptorilor  $H_2$ ) nu blochează vasodilatația gastrică posthistaminică, iar indometacina (inhibitor al sintezei prostaglandinelor) produce doar o scădere a răspunsului vascular la histamina endogenă, mai puțin intensă comparativ cu cea indusă asupra vasodilatației pentagastrinice. Blocarea prin difenhidramină a efectelor dominante produse de histamină prin stimularea receptorilor  $H_1$  permite încă realizarea unui efect rezidual, datorat probabil receptorilor  $H_2$ , răspuns care este abolit total dacă se adaugă indometacină și metiamidă. Pe baza faptului că stimularea secreției gastrice prin pentagastrină poate fi blocată de către antagoniști ai receptorilor  $H_2$  și potențată de inhibitorii sintezei de prostaglandine (indometacină), se poate trage concluzia că stimularea secreției gastrice de către pentagastrină se realizează prin intermediul histaminei, care prin stimularea receptorilor  $H_2$  determină vasodilatația mediată de PG. Dar



constatarea că indometacina, și nu metiamida, reduce debitul sanguin gastric de repaus, demonstrează că o parte din controlul secreției de PG nu se face prin mediație histaminică (9).

Ipoteza inhibării secreției gastrice sub influența diminuării fluxului sanguin al mucoasei, nu exclude existența unui efect direct al PG asupra celulelor parietale. Această ipoteză este susținută de o serie de constatări și anume (11):

- producerea *in vitro*, sub influența  $PGE_1$ , a unui efect inhibitor asupra secreției de  $H^+$  de către mucoasa gastrică lipsită de irigație (15);

- scăderea, sub influența  $PGE_1$  a debitului sanguin al mucoasei mai redusă comparativ cu diminuarea secreției acide, deci, probabil secundară acesteia;

- absența *in vivo* a specificității antisecretoarei a  $PGE_1$ , care se realizează prin mecanisme diferite (11).

S-a sugerat că PG își datorează efectul inhibitor gastrosecretor interferării unui mecanism biochimic intracelular, probabil sistemul AC-cAMP-PDE.

Acțiunea antisecretoare a PG s-ar exercita fie prin inhibarea activității sau a sintezei adenilatciclazei (15), fie prin competiție directă cu cAMP. Alte cercetări au demonstrat că  $PGE_1$  stimulează activitatea adenilatciclazei din celulele mucoasei gastrice (10), iar cAMP diminuează atât volumul cât și debitul secreției acide bazale și stimulate, la diverse animale și la om. Deci, s-ar putea ca acțiunea antisecretoare a PG să se datoreze creșterii concentrației intracelulare a cAMP-ului (6).

#### *Prostaglandinele și ulcerul peptic experimental*

Influențele PG asupra secreției, motilității și irigației mucoasei gastrice au stimulat interesul pentru utiliza-

rea lor în prevenirea și tratarea ulcerului peptic. Cercetările experimentale inițiate de Roberts și colab. au demonstrat că  $PGE_1$  administrată subcutanat scade la jumătate frecvența ulcerelor și a perforațiilor esogastrice la șobolani după ligatura pilorului, sau administrarea de corticoizi. Ulterior, acest efect protector al PG a fost demonstrat și pe alte specii animale, în diverse tipuri de ulcere provocate prin stres, administrarea izolată sau asociată a secretagogilor (pentagastrină, histamină, carbachol), rezerpină, serotonină, indometacină etc. Efectele antiulceroase au fost inițial evidențiate pentru prostaglandinele din seria E ( $PGE_1$  și  $PGE_2$ ) și pentru derivații lor netați (15S)-15-metil- $PGE_2$  și 16-16-dimetil- $PGE_2$ , care, la o doză egală cu cea care reduce cu 50% secreția gastrică acidă, posedă o acțiune preventivă a ulcerărilor gastrice mult mai puternică comparativ cu cea a PG clasice. Derivatul 16-16-dimetil- $PGE_2$  administrat oral la om a diminuat secreția gastrică acidă bazală cu 54% și debitul acid cu 99% și administrat concomitent cu histamina a redus volumul secreției gastrice cu 47% și debitul acid cu 79%, fără a influența însă secreția de pepsină.  $PGA_2$  exercită de asemenea efecte inhibitoare asupra secreției gastrice acide și de prevenire a formării ulcerărilor după administrare de indometacină. Dar și alte PG, deși nu influențează secreția gastrică, au efect preventiv al ulcerărilor provocate experimental ( $PGB_2$  și  $PGD_2$ ). Mai recent, s-a evidențiat importanța  $PGI_2$ , prezentă în mucoasa gastrică în concentrații crescute și care, deși la pH și temperatură fiziologice este instabilă, exercită o acțiune inhibitoare puternică asupra secreției acide a stomacului, produce o intensă vasodilatație a mucoasei gastrice atât în condițiile secreției de re-



paus cît și după stimulare secretorie cu histamină sau pentagastrină și are o acțiune de prevenire sau de atenuare a ulcerărilor gastrice provocate de indometacină similară cu cea a PGE (9).

Mecanismele prin care PG realizează prevenirea ulcerelor peptice experimentale sînt încă insuficient cunoscute, deși au fost îndelung studiate. Cei mai mulți autori admit că ulcerelor peptice apar ca urmare a alterării barierei mucoasei gastrice, în structura și funcționalitatea căreia PG dețin roluri fundamentale. Cercetările inițiale au atribuit rolul protector al PG inhibării secreției acide a stomacului, deoarece este cunoscută importanța acidității în patogenia ulcerelor. Dar producerea ulcerărilor gastrice și în condiții bazale, cînd secreția gastrică este scăzută, disocierea între efectul inhibi-

tor gastrosecretor și efectul preventiv antiulceros (derivații metilați ai PGE) și mai ales prezența efectului preventiv la PG care nu influențează secreția gastrică, au dovedit că patogenia ulcerelor peptice este mai complexă. Cercetările efectuate în ulcerările provocate prin indometacină au precizat că drogul respectiv, prin inhibarea secreției de PG, scade debitul sanguin al mucoasei gastrice, concomitent cu creșterea secreției gastrice acide. Or s-a dovedit că reducerea debitului sanguin gastric fie prin ligatura vaselor gastroepiploice, fie prin injectarea intraarterială de microsferă, este urmată de apariția de ulcerări gastrice, iar PG își datorează efectul protector antiulceros creșterii fluxului sanguin al mucoasei gastrice și diminuării secreției acide a stomacului.

### Bibliografie selectivă

1. BENNETT A., FLESHLER B. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 790.
2. CLASSEN M., KOCH H., BICKHARDT J., TOPF G., DEMLING L. — *Digestion*, 1971, 4, 333.
3. DORP D. A. von., BEERTHNS R. K., NUGTEREN D. H., VONKELMAN H. — *Nature (Lond.)*, 1964, 203, 839.
4. FERREIRA G. H., VANE J. R. — *Nature (Lond.)*, 1967, 216, 863.
4. a GROSS H. A., DUNNER D. L. și colab. — *Arch. Gen. Psychiatry* 1977, 34, 1189.
5. KUNZE H., VOGT W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 180, 123.
6. LEVINE R. A., WILSON D. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 185, 363.
7. NAKANO J. — *Arch. int. Pharmacodyn.* 1970, 187, 106.
8. PARKINSON T. M., SCHNEIDER J. C., KRAKE J. J., MILLER W. L. — *Life Sci.*, 1968, 7, 883.
9. PĂUȘESCU E., POPESCU MIHAELA-VIRGINIA — Prostaglandinele în biologie, Edit. științifică și enciclopedică, București, 1981.
10. PERRIER C. V., LASTER L. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 73.
11. PUȘCAȘ I. — Prostaglandinele și tractul gastro-duodenal. În: „Probleme actuale și concepții noi în patologia gastro-duodenală”, Edit. medicală, București, 1978, p. 242—254.
12. ROBERTS A., LANCASTER C., NEZAMIS J. E., BADALAMENTI J. N. — *Gastroenterology*, 1973, 63, A. 107.
13. ROBERTS A., NEZAMIS J. E., PHILLIPS J. P. — *Gastroenterology*, 1968, 55, 481.
14. VOGT W. — *Exper. Pathol. Pharmacol.*, 1949, 206, E. EE.
15. WAY L., DURBIN R. P. — *Nature (Lond.)*, 1969, 221, 874.

## FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR STOMACULUI

Patologia stomacului reprezintă un capitol extrem de important prin frecvența și gravitatea suferințelor pe care le provoacă, de aceea a suscitat un interes deosebit atât pentru precizarea cauzelor și mecanismelor principalelor afecțiuni gastrice, cât și pentru îmbunătățirea metodelor terapeutice.

Tulburările secreției și motilității gastrice sînt de obicei prezentate separat. Astfel, pe baza aserțiunii generale admise că activitatea peptică a sucului gastric este condiționată de variațiile conținutului în HCl, tulburările secreției gastrice se clasifică în: *hipersecreții cu hiperaciditate*, datorate fie augmentării masei celulelor parietale sau creșterii responsivității lor la stimulii secretagogi fiziologici, fie intensificării activității mecanismelor nervoase și umorale care reglează gastrosecreția și *hiposecreții cu hipoaciditate* pînă la achilie gastrică, consecutiv distrugerilor mucoasei gastrice prin diverse mecanisme. Tulburările motricității gas-

trice se clasifică, pe baza variațiilor tonusului și peristaltismului și a timpului de evacuare a conținutului stomacal.

În realitate însă, în diverse afecțiuni gastrice tulburările secretorii sînt întotdeauna asociate cu tulburări motorii, cele două funcții fundamentale ale stomacului fiind foarte strîns corelate atât în condiții fiziologice cît și în patologie. De aceea, în continuare vor fi prezentate fiziopatologia anumitor afecțiuni gastrice (gastrite acute și cronice, ulcere peptice etc.), fiziopatologia secreției de gastrină și fiziopatologia motricității gastrice. Dată fiind frecvența intervențiilor chirurgicale gastro-duodenale și a consecințelor lor patologice, un capitol prezintă fiziopatologia stomacului operat. În sfîrșit, pe baza consecințelor ablației totale a stomacului și ale suprimării separate a principalelor funcții gastrice, se va prezenta în concluzie importanța stomacului pentru digestie și absorbție.

### Fiziopatologia gastritelor acute

Gastrita acută constituie o entitate clinică polietilogică, reprezentînd inflamația acută a mucoasei gastrice survenită în urma acțiunii de scurtă durată a unor factori endo- sau exogeni asupra mucoasei gastrice. Denumirile gastrită acută erozivă, gastrită acută, corozivă, gastrită acută hemoragică, eroziune

gastrică ilustrează particularitățile etiopatogenetice ale bolii.

#### Etiologia gastritelor acute

Etiologia gastritelor acute este multiplă și complexă. În funcție de factorii etiologici exo- sau endogeni



care le cauzează, se diferențiază următoarele tipuri etiologice:

a) gastrita acută medicamentoasă este produsă de o serie de droguri, despre care s-a demonstrat în mod cert că produc leziuni gastrice de tip acut (aspirina și alte antiinflamatorii nesteroidice — indometacina, fenilbutazona, ibuprofenul etc. —, rezerpina, imunosupresoarele);

b) gastrita acută prin ingestie de alcool;

c) gastrita acută prin substanțe corozive (acizi sau baze concentrate) este consecința acțiunii necrotizante a acestor substanțe asupra mucoasei gastrice;

d) gastrita acută erozivă de stres apare după intervenții chirurgicale, politraumatisme, stări de șoc, arsuri întinse;

e) gastrita acută flegmonoasă se instalează în cadrul septicemiilor, datorită constituirii microflegmoanelor la nivelul mucoasei;

f) gastrita acută prin reflux duodenal este rezultatul inflamației mucoasei gastrice, cu posibilitate de cronicizare, ce însoțește refluxul patologic de conținut duodeno-bilio-pancreatic în stomac;

g) gastrita acută ce însoțește pu-seele floride de ulcer duodenal, avînd etiopatogenie comună cu boala de bază;

h) gastrita acută și eroziunile gastrice în cadrul insuficienței renale acute și cronice, prezentînd o patologie complexă.

Din punct de vedere patogenetic, concomitența factorilor cauzali nu este neobișnuită, realizînd mecanisme intricate de lezare a mucoasei gastrice (1, 4, 11, 13, 15).

## Morfopatologia gastritelor acute

Morfopatologia gastritelor acute este caracterizată prin următoarele criterii macroscopice și microscopice:

a) Macroscopic, leziunile decelabile endoscopic constau în mucoasă edematoasă, hiperemică, cu depozite de mucus, eroziuni superficiale și zone de hemoragie, uneori ulceratii acute de diferite dimensiuni și profunzimi. Recuperarea morfologică a acestor leziuni este de obicei rapidă, dar ele se pot transforma și în leziuni cronice, sau pot recidiva, în cazul persistenței factorilor cauzali.

b) Microscopic, gastrita acută se caracterizează prin apariția unui infiltrat polimorfonuclear tranzitoriu, ce duce la edematierea mucoasei, dar respectă lamina propria a mucoasei. Epiteliul de suprafață din vecinătatea eroziunilor prezintă modificări degenerative (4, 13), în cazuri severe leziunile interesînd submucoasa și musculatura (15) și producînd ulceratii acute și leziuni ale glandelor gastrice (eroziuni profunde). În cazul gastritei flegmonoase se constată prezența microflegmoanelor, constituite din detritus celular și infiltratul abundent polimorfonuclear (15).

## Patogenia gastritelor acute

Patogenia gastritelor acute este extrem de complexă, factorii etiologici menționați acționînd prin diferite mecanisme, care adeseori se intrică, realizează tabloul anatomo-clinic al gastritelor acute. Principalele mecanisme patogenetice implicate în producerea gastritelor acute sînt:

### Alterarea barierei mucoasei

Conceptul barierei mucoasei gastrice, formulat de Davenport (1939) (8, 1, 16), se definește prin capacitatea mucoasei gastrice de a se opune retrodifuziunii ionilor, în special a  $H^+$ , dinspre lumenul gastric în mucoasă și a difuziunii  $Na^+$  și  $K^+$  din mucoasă spre lumen. În condiții fiziologice, bariera fiind intactă, difuziunea aces-

tor ioni în ambele sensuri este minimă. Structura anatomică responsabilă de impermeabilitatea relativă a mucoasei gastrice pentru cationi este insuficient cunoscută (8, 18). Se consideră că membrana celulară a epitelului de suprafață, constituită din lipoproteine bistratificate, și joncțiunile intercelulare (desmosomii) dintre aceste celule (printre cele mai solide descrise în histologie), constituie substratul morfologic al barierei. Corespunzător acestei structuri, substanțele liposolubile sînt capabile de a altera bariera biochimică a mucoasei. Această barieră trebuie diferențiată de filmul de secreție bogată în mucoproteine ce învelește mucoasa și are rol de neutralizare (8, 11). Alterarea barierei mucoasei se manifestă prin creșterea retrodifuziunii  $H^+$  (cu producerea acidozei intracelulare și intramucoase și interferarea metabolismului celular), creșterea luminală a concentrației  $Na^+$  și pepsinei, creșterea conductanței electrice, eliberarea de histamină în mucoasă și lumenul gastric — cu stimularea consecutivă a secreției gastrice, creîndu-se astfel un cerc vicios — și alterarea microcirculației gastrice (18).

### Refluxul duodenal

Prezența refluxului duodenal patologic, excesiv documentată prin studii clinice și experimentale (1, 7, 10, 11, 13, 15, 18), permite expunerea mucoasei gastrice la acțiunea conținutului duodeno-bilio-pancreatic. Deși mecanismele biochimice prin care lichidele duodenale alterează mucoasa nu sînt pe deplin elucidate, se acordă un rol primordial acizilor biliari conjugați și lizolecitinei, care, ajungînd în contact cu mucoasa gastrică, lezează structura barierei mucoasei și exercită influențe citotoxice asupra epitelului. Acțiunea acestor consti-

tuenți este potențată de pH-ul luminal scăzut, precum și de tulburarea microcirculației gastrice (17, 18).

### Modificările microcirculației gastrice

Fluxul sanguin gastric are un rol permisiv în reglarea secreției gastrice acide (8, 11), în sensul că secreția gastrică acidă se modifică și în funcție de debitul sanguin gastric. Astfel, unii stimulenți ai secreției gastrice, precum histamina, produc și vasodilatație la nivelul mucoasei, microcirculația gastrică dispunînd de receptori de tip  $H_2$ . Alterarea microcirculației gastrice se poate produce prin hipotensiune (stări de șoc, hemoragii masive), vasoconstricție reflexă, deschiderea șunturilor arterio-venoase care derivează sîngele direct în submucoasă (13). Aceste modificări creează o ischemie generală sau focală a mucoasei, ce poate iniția apariția leziunilor degenerative celulare și a eroziunilor gastrice. Dacă factorul ischemic este asociat cu prezența hiperclorhidriei sau a acizilor biliari, leziunile produse sînt mai exprimate. Mecanismul vasomotor se pare că joacă un rol esențial în patogenia eroziunilor acute postoperatorii, de stress, după arsuri și politraumatisme.

### Alterarea metabolismului prostaglandinelor

Prostaglandinele, sintetizate la nivelul mucoasei gastrice ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ), sînt implicate în mod cert în reglarea secreției gastrice acide și citoprotecția mucoasei, efecte distincte din punct de vedere biochimic. Mecanismele posibile prin care prostaglandinele exercită efectul citoprotector (înțelegînd prin acest termen creșterea rezistenței barierei mucoasei față de factorii agresivi exo- și endogeni) sînt următoarele:



1. stimularea secreției mucoasei: prostaglandinele administrate oral cresc sinteza și eliberarea mucusului gastric (10, 20), iar administrate topic cresc debitul de glucozamine al mucoasei, ca indicator al secreției de mucus, efect ce apare într-o măsură mai redusă și după administrare i.v.;

2. prostaglandinele și derivații lor sintetici, aplicați local sau i.v., măresc secreția protectoare alcalină, augmentând debitul de  $\text{HCO}_3^-$  (10);

3.  $\text{PGE}_2$  stimulează „pompa de sodiu”, restabilind efluxul de  $\text{Na}^+$  produs de indometacină, ce duce la tumefierea osmotică a celulelor (19);

4. prostaglandinele activează adenilatciclaza din celulele nonparietale, acumularea de cAMP fiind considerată în acest caz ca mediator al cito-protecției (19);

5. efectul prostaglandinelor asupra microcirculației gastrice este controversat, deoarece unele prostaglandine cu efect antisecretor ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ), produc scăderea debitului sanguin al mucoasei, iar altele ( $\text{PGI}_2$ ), pe lângă inhibiția secreției, produc și vasodilatație;

6. protejarea barierei mucoasei gastrice, efect ce se manifestă prin restaurarea alterării barierei (flux crescut de  $\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ , creșterea secreției de pepsină) produse de aspirină, etanol și acizi biliari (3, 19).

## Mecanismele de acțiune ale unor factori etiologici

### Aspirina și alte antiinflamatorii nesteroidice

Aspirina și alte antiinflamatorii nesteroidice, s-a demonstrat prin studii experimentale și clinice (4, 15, 16, 18) că pot produce gastrite acute, eroziuni gastrice și chiar ulcere gastrice. Aspirina, substanța cea mai bine studiată în acest sens, produce eroziuni gastrice, atât prin administrare per-

orală cât și i.v., mai ales dacă se administrează sub formă netamponată (18). La nivelul lumenului gastric, în mediu acid (pH-2), aspirina nedisociată, devenită liposolubilă, pătrunde în mucoasă și intracelular inhibând transportul activ de sodiu și sinteza prostaglandinelor. Se pare că efectul aspirinei este mai puțin legat de retrodifuziunea ionilor de hidrogen (18). Administrarea experimentală sau terapeutică (20) a prostaglandinelor la om, restaurează integritatea funcțională a barierei mucoasei. Efectul aspirinei este potențat de prezența concomitentă a refluxului biliar (1). Alte efecte sistemice ale aspirinei și ale medicamentelor antiinflamatorii nesteroidice (alterarea funcției plachetare, activarea fibrinolizei, hipocoagulabilitatea) contribuie la apariția manifestărilor hemoragice (5). Acțiunea acestor substanțe este de asemenea potențată de anticoagulante și fibrinolitice, care singure nu produc eroziuni și hemoragii decât în cazul leziunilor gastrice preexistente (5). Efectul nociv al aspirinei asupra mucoasei gastrice poate fi parțial prevenit și prin administrare de cimetidină și probantină (4).

### Alcoolul

Alcoolul alterează structura barierei mucoasei gastrice (4, 15, 18), mecanismul de acțiune fiind insuficient cunoscut. Etanolul are efect nociv asupra mucoasei gastrice atât în administrare acută cât și cronică. Studiile endoscopice recente au demonstrat producerea gastritei acute și a eroziunilor gastrice — complicate sau nu cu hemoragie digestivă superioară — prin ingestia alcoolului, unii considerând că alcoolul, alături de unele medicamente, reprezintă cauza cea mai frecventă a gastritei acute erozive (21). Efectul alcoolului este și mai exprimat dacă acționează asupra unei mucoase cu modificări gas-

tritice cronice preexistente, sau pe terenul unei hepatite cronice sau ciroze de etiologie postnecrotică sau etanolică (21). Tabloul histologic realizat de alcool corespunde aspectului descris anterior în subcapitolul de morfolopatologie a gastritelor, cu mențiunea că leziunile induse de alcool au tendință de localizare antrală. Mecanismele patogenetice prin care acțiunea alcoolului au fost studiate intensiv atât la animale cât și la om. S-a demonstrat astfel experimental că ingestia de alcool produce modificări degenerative ale epiteliului de suprafață, cu reducerea sintezei de mucosubstanțe, modificări ce sînt proporționale cu severitatea expunerii (cantitatea, concentrația și durata consumului). La om leziunile pot apare imediat după expunere sau la interval de 5—10 zile, secreția gastrică acidă și debitul de glicoproteine scăzînd paralel cu intensitatea modificărilor histopatologice. Alcoolul în concentrație de peste 8—10% alterează integritatea funcțională a barierei mucoasei, provocînd creșterea retrodifuziunii  $H^+$  și edem interstital, intrarea în mucoasă a ionilor de hidrogen ducînd la eliberarea de histamină, care, prin efectul vasodilatator, contribuie la accentuarea edemului și creșterea permeabilității capilare, cauzînd atât extravazarea plasmei în interstițiu cât și pierderea luminală a proteinelor. Alături de acest mecanism, s-a demonstrat că alcoolul poate inhiba transportul activ al  $H^+$  și  $Cl^-$  (21). Studii electronomicroscopice au arătat că etanolul neionizat difuzează rapid prin membrana apicală, fiind liposolubil și, pătruns în interiorul celulelor, își exercită efectul nociv. Alți factori coexistenți, cum ar fi administrarea concomitentă de salicilați sau prezența factorilor stresanți, amplifică efectele nocive ale alcoolului, atât la animalele de experiență cât și la om (5, 18, 21).

## Eroziunile și ulcerația acută de stres

Eroziunile și ulcerația acută de stres sînt de mult cunoscute, stresul fiind prezent în toate societățile, indiferent de orînduirea lor socială. Identificarea factorilor de risc pentru producerea lor a permis stabilirea unor categorii de indivizi care sînt expuși a face eroziuni sau ulcerații acute de stres.

Eroziunile gastrice sînt comune după anumite tipuri de stres, prezența lor fiind documentată endoscopic (12, 14, 18). Diversitatea factorilor stresanți ce duc la apariția eroziunilor acute este impresionantă, aceste leziuni fiind demonstrate la bolnavii cu politraumatisme, traumatisme izolate cranio-cerebrale și/sau vertebrale, arsuri întinse (ce interesează 30—50 % din suprafața corporală), degerături severe, intervenții chirurgicale laborioase (inclusiv intervenții pe stomac — rezecții, vagotomii), intervenții obstetricale, stări septicice, șoc endotoxemic, stări de stres fizic sau psihic (prezența lor confirmîndu-se, spre exemplu, la o bună parte a combatanților din războiul vietnamez) (21).

Leziunile morfolopatologice sînt multiple, focale, localizate predominant în porțiunea proximală a stomacului, dar cu posibilă extindere spre antru și chiar în duoden. Leziunile sînt de severitate variabilă, de la eroziuni superficiale pînă la ulcere acute penetrante și perforante (21). Prezența secreției clorhidrice și a tulburărilor microcirculatorii par a fi esențiale pentru patogenia acestor leziuni gastrice, reproducerea eroziunilor experimentale la animale neputînd fi obținută în absența acidului clorhidric. Dictonul „no acid — no ulcer” este valabil și în patogenia eroziunilor de stres, cu mențiunea însă că și un debit clorhidric minim este sufi-



cient pentru a genera eroziuni acute (2, 12, 18, 21).

Rolul alterării barierei mucoasei în condiții de stres este controversat, întrucât se cunoaște, pe de o parte, că în anumite condiții (postoperator etc.) permeabilitatea mucoasei pentru  $H^+$  crește și, pe de altă parte, că eroziunile acute se pot produce în cadrul șocului endotoxemic și cu păstrarea integrității funcționale a barierei (18, 21). Scăderea fluxului sanguin al mucoasei, comună stărilor de șoc, previne de altfel retrodifuziunea. Prezența concomitentă în aceste cazuri a azotemiei, icterului, precum și medicația intensivă complexă ce se administrează acestor bolnavi, face dificilă aprecierea corectă a ponderii diferiților factori patogenetici.

Modificările microcirculației gastrice în patogenia eroziunilor gastrice acute au fost bine studiate. Se consideră că reducerea fluxului sanguin gastric cu ischemie consecutivă, prin scurtcircuitarea arterio-venoasă datorită deschiderii șunturilor și congestia venulară, constituie o condiție inițială ce premerge apariția eroziunilor gastrice. Consecutiv acestor tulburări, cercetările recente (13, 21) au evidențiat un metabolism energetic deficitar al mucoasei gastrice, care se manifestă prin scăderea nivelului celular de ATP, substanță energogenă atât de necesară metabolismului.

Complexitatea patogeniei leziunilor erozive acute explică de ce încercările profilaxiei și tratamentului lor cu anticolinergice și blocanți ai receptorilor de tip  $H_2$  (care, de altfel, cresc retrodifuziunea ionilor de  $H^+$ ), au rămas într-o bună măsură lipsite de eficacitate.

### **Gastrita acută**

și eroziunile gastrice ce însoțesc ulcerul duodenal și duodenita

Gastrita acută și eroziunile gastrice ce însoțesc ulcerul duodenal și du-

odenita sînt evidențiate prin studii endoscopice și histopatologice (7), fiind prezente la peste 40% din bolnavii cu ulcer duodenal. Se consideră că patogenia acestei gastrite este comună cu cea a ulcerului în general, deși sînt necesare studii prospective, pentru a stabili dacă gastrita și/sau gastroduodenita constituie o entitate independentă, sau face parte din tabloul anatomo-clinic al bolii ulcerose.

### **Imunosupresoarele și citostaticele**

Imunosupresoarele și citostaticele pot duce la apariția gastritei acute, cu eroziuni și hemoragie digestivă superioară, prin mecanisme multiple (efect trombocitopenic, iritație locală, interferarea regenerării celulelor epiteliale, deprimarea imunității asociată cu infecții virale — virus citomegalic etc. —, alterarea barierei mucoasei) (5, 6). Asocierea acestor droguri cu corticoizi, antiinflamatorii nesteroidice și radioterapie, precum și natura bolilor pentru care se administrează, fac ca efectul lor real în producerea leziunilor gastrice acute să fie dificil de apreciat (6).

### **Substanțele corozive**

Substanțele corozive (acizi și baze concentrate) produc o gastrită acută cu necroza epitelului mucoasei gastrice, prin acțiune directă asupra mucoasei faringo-esofagiene și gastrice.

### **Insuficiența renală acută și cronică**

Insuficiența renală acută și cronică produce modificări morfolopatologice multiple ale mucoasei gastrice, printre care și cele de tip eroziv acut. Patogenia acestor leziuni este complexă și insuficient cunoscută. Determinări-

le radioimunologice au demonstrat modificări ale profilului hormonal gastrointestinal în cursul insuficienței renale, rinichiul fiind principalul organ de degradare a acestor hormoni. Valorile circulante ale gastrinei, CCK-PZ, GIP și glucagonului sînt semnificativ crescute față de normal, iar somatostatina prezintă un nivel plasmatic scăzut față de normal. Corelarea acestor modificări cu valorile secreției acidopeptice și de mucus este dificilă, întîlnindu-se bolnavi cu insuficiență renală cronică asociată cu hipersecreție gastrică, hiposecreție și chiar cu aclorhidrie. Hipercalcemia, proprie osteopatiei din IRC sau indusă prin hemodializă, contribuie probabil și ea la producerea leziunilor gastrice (9, 14).

## Modificările funcționale gastrice în cadrul gastritelor acute

### Secreția gastrică acidă

Secreția gastrică acidă se modifică variabil în funcție de etiopatogenia leziunilor. În centrul patogenei gastritelor acute stînd alterarea barierei mucoasei gastrice cu retrodifuziunea  $H^+$ , de obicei se întîlnesc valori de hiposecreție sau aclorhidrie tranzitorie. Deși unii factori acționează în sensul creșterii secreției gastrice (alcoolul prin stimularea transportului ionic activ, aspirina prin inhibiția sintezei de prostaglandine, inhibitori endogeni ai secreției), alterarea barierei mucoasei cu retrodifuziune consecutivă sînt predominante, astfel încît rezultatul net al acestor modificări este hipoclorhidria. În cazurile în care leziunea gastrică nu alterează integritatea barierei mucoasei (eroziunile de stres apărute după intervenții chirurgicale sau șoc endotoxemic), clorhidria este normală sau chiar cres-

cută. Leziunile gastritice acute, care evoluează pe fondul unor stări hiperclorhidrice (cele ce însoțesc ulcerul duodenal sau cele apărute în cursul unor forme de IRC), respectă profilul acidosecretor al afecțiunii de bază. În cazul gastritei acute corozive, aclorhidria apare prin necroza elementelor parietale.

### Secreția de pepsinogeni și eliberarea de pepsină

Secreția de pepsinogeni și eliberarea de pepsină cresc ca urmare a distrugerii barierei mucoasei de către factorii menționați anterior, concomitent avînd loc și pierderea unor cantități variabile de proteine plasmatice în suclic gastric. La producerea acestor tulburări contribuie retrodifuziunea  $H^+$  în mucoasă, cu eliberare consecutivă de histamină și creșterea permeabilității capilare, ce duc la creșterea secreției de pepsinogeni, enzima contribuind la distrugerea capilarelor și venulelor, în urma căreia apar eroziunile și hemoragia (4).

### Secreția de mucus

Secreția de mucus în gastritele acute provocate prin aspirină și antiinflamatorii nesteroidice, etanol și condiții de stres, se modifică, atît în sensul reducerii debitului de mucoproteine, cît și al alterărilor de compoziție. Biosinteza epitelială a mucoproteinelor este deficitară după ingestia de aspirină, iar alcoolul reduce sinteza de galactozamină și debitul mucosubstanțelor în suclic gastric. Sinteza și eliberarea glicoproteinelor nesulfatate scade și în condiții de stres. Modificările secreției de acid clorhidric, pepsinogeni și mucosubstanțe în cadrul gastritelor acute sînt tranzitorii și se restaurează precoce după înlăturarea factorilor cauzali.



## Motilitatea gastrică

Motilitatea gastrică, în prezența modificărilor gastrice acute, este mai puțin studiată. Cercetările efectuate pe animale au demonstrat că etanolul reduce motilitatea gastrică și întârzie

evacuarea gastrică. La om, datele privind motilitatea gastrică în cursul ingestiei de alcool sînt controversate. Mecanismul prin care etanolul acționează asupra motilității gastrice este necunoscut.

## Bibliografie selectivă

1. BERMADES P. — *Gastroenterol. clin. Biol.*, 1981, 5, 48—57.
2. BIVINS B. A. — *Surgery*, 1980, 88, 3, 417—424.
3. BOMMELAER G. — *Gastroenterol. clin. Biol.*, 1980, 4, 415—417.
4. COOK A. R. — Drug Damage of Gastrooduodenum. In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 807—822.
5. COON W. W. — Drug-related and Hematological Disorders Associated with Gastrointestinal Bleeding. In: „Gastrointestinal Haemorrhage” (sub red. Fiddien-Green G. R., Turcotte J. C.), Grune & Stratton, New York, 1980, p. 407—419.
6. FREIER D. T. — Gastrointestinal Haemorrhage in the Immunosuppressed Patient, Idem, p. 329—339.
7. GREENLAW R. și colab. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 9, 660—672.
8. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1978, p. 640—660.
9. HALLGREN R., LANDELIUS J., FJELLSTROM K. E., LUNDQUIST G. — *Gut*, 1979, 20, 763—768.
10. KAUFFMAN G. I., REEVE J. J., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, 239, 644—648.
11. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinale Physiologie*, Gerhard Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
12. MARTIN L. F. și colab. — *Arch. Surg.*, 1979, 114, 492—496.
13. MOODY F. G. — Acute Stress Erosions and Ulceration. In: „Gastrointestinal Disease”, (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 826—838.
14. OWYANG CH., MILLER J., DIMAGNO E. P., BRENNAN L. A., LIANG W. V. — *Proc. Mayo Clin.*, 1979, 54, 769—773.
15. PANAITESCU GH. — Gastritele acute. In: „Medicina internă”, (sub red. Bruckner I.), vol. II, Edit. medicală, București, 1980, p. 68—70.
16. PUȘCĂȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastro-duodenală, Edit. medicală, București, 1978.
17. RITCHIE W. P., CHERRY K. H. — *Ann. Surg.*, 1979, 189, 5, 637—641.
18. RITCHIE W. P. — Pathophysiology of Erosive Gastritis and Stress Ulceration. In: „Gastrointestinal Haemorrhage” (sub red. Fiddien G. R.-Green, Turcotte J. C.), Grune & Stratton, New York, 1980, p. 155—167.
19. ROBERT A. — *Gastroenterology*, 1979, 75, 761—767.
20. TABATA K., OKABE S. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 6, 439—447.
21. VITCHUMONI C. S., GLASS G. B. J. — Alcohol Injury to Gastrointestinal Mucosa. In: „Progress in Gastroenterology”, (sub red. Glass G. B. J.), vol. III, Grune & Stratton, New York, 1977, p. 693—717.

## Fiziopatologia gastritelor cronice

Termenul de gastrită a fost utilizat pînă nu de mult în mod impropriu, pentru a defini un cadru simptomatic vag în clinica bolilor stomacului. Prima descriere a bolii datează încă din anul 1728 și aparține lui

Stahl, iar ulterior la delimitarea entității nosologice au contribuit Jones, Flint și Fenwick. Abordarea științifică a problemei a devenit posibilă înă abia după introducerea endoscopiei de către Schindler, metodă care

a permis vizualizarea directă a mucoasei gastrice *in vivo*, și mai ales consecutiv perfecționării aparatului, care a făcut posibilă realizarea biopsiilor dirijate pentru recoltarea fragmentelor de mucoasă și examinarea lor histopatologică. Descoperirea legăturilor dintre gastrita cronică și unele procese imunologice a dus la creșterea interesului pentru studiul acestei boli și, prin coroborarea criteriilor clinice, radiologice, endoscopice și histologice, s-a reușit conturarea nosologică a bolii. Astfel, termenul de gastrită cronică s-a restrâns la definirea leziunilor difuze ale mucoasei gastrice, de natură predominant inflamatorie și atrofică, cu evoluție morfoclinică cronică. Deoarece leziunile morfopatologice complexe domină pe cele inflamatorii, iar prezența acestora nu se corelează întotdeauna cu constatările clinice și endoscopice, unii autori preferă termenul de gastropatie cronică (Fodor).

## Etiologia gastritelor cronice

Etiologia gastritelor cronice este încă nelămurită, deoarece numeroase cauze produc modificări clinice și endoscopice similare. Studiile histopatologice au precizat că frecvența gastritelor cronice, ca de altfel și a aclorhidriei — consecință a atrofiei mucoasei gastrice —, crește cu vîrsta, de aceea s-a susținut intervenția unor factori constituționali corelați cu procesul îmbătrînirii. Dar majoritatea acestor studii au fost efectuate pe pacienți cu diverse suferințe gastrice și de aceea nu se poate susține că ar reflecta cu fidelitate modificări involutive fiziologice legate de vîrstă. De altfel nu rareori se găsește normoclorhidrie la oameni trecuți de 80 de ani.

Factorii alimentari, constînd din defecte ale igienei alimentare (neregularitatea meselor, tahifagie, poli-

fagie, ingestia de fragmente alimentare insuficient măcinate etc.), abuzul de cafea, ceai, condimente și vegetale bogate în celuloză, ingestia de băuturi sau alimente prea reci sau prea calde realizează o iritație a mucoasei gastrice, dar nu produc gastrite cronice. Anumite alimente nu sînt tolerate de gastritici: vinul acru, oțetul, anumite glucide (mierea, dulceața), sosul tomat etc., dar nu se poate spune dacă acestea reprezintă cauza sau efectul gastritei.

Factorii toxici, reprezentați de alcoolismul și tabagismul cronic, sau de administrarea repetată a unor medicamente care alterează bariera mucoasei gastrice (aspirină, fenilbutazonă etc.), sînt prezenți uneori la bolnavii cu gastrite cronice. Un alt exemplu tipic este gastrita uremiciilor, caracterizată prin congestie, suferinziuni hemoragice și ulceratii ale mucoasei, provocate de eliminările vicariante de uree și alți produși de metabolism intermediar.

În general, se admite că factorii alimentari și toxici, deși irită mucoasa gastrică, probabil, că nu dețin un rol important în patogenia gastritelor cronice.

Refluxul conținutului duodenal în stomac constituie adeseori cauza gastritelor cronice, sîrurile biliare și enzimele pancreatice provocînd leziuni ale mucoasei gastrice. Această cauză acționează la pacienții cu ulcer gastric, la care refluxul duodeno-gastric este frecvent și sever, precum și la cei care au suferit o gastrectomie parțială cu anastomoză gastrojejunală tip Billroth II, în restul cazurilor relația dintre refluxul duodenal și gastrita cronică este deocamdată o ipoteză încă nedovedită clinic.

Factorii carențiali au fost incriminați din cauza frecvenței crescute a gastritelor cronice în diverse afecțiuni carențiale. Astfel, în anemiile feriprive frecvența anticorpilor anticelulă parietală este mult mai mare



decît la populația normală, ceea ce ar explica tulburările în absorbția intestinală a fierului. La rîndul său, carența de fier poate provoca leziuni ale mucoasei gastrice, dată fiind importanța fierului în activitatea unor sisteme enzimactice. Administrarea de fier corectează uneori hipoclorhidria, mai ales la tineri, în timp ce alteori este total ineficientă. Gastrita cronică nu rareori este prezentă în anumite boli carentiale grave (sprue, pelagră etc.). Importanța factorilor carentiali este bine demonstrată în patogenia gastritelor cronice care însoțesc aceste boli, dar nu și în alte condiții în care nu sînt prezente asemenea stări carentiale.

Factorii infecțioși pot întreține gastritele, exemple fiind focarele infecțioase dentare, sinusale sau rinofaringiene. Uneori gastritele sînt consecința unei moniliaze buco-faringiene, instalată ca urmare a administrării prelungite de antibiotice. Gastrita pacienților care au suferit operații gastrice mutilante este întreținută uneori de o jejunită infecțioasă, sau de microabcse provocate de fibrele de sutură neresorbite.

Factorii imunologici probabil că dețin un rol important în patogenia gastritelor cronice, deoarece foarte frecvent în serul și sucii gastrici al acestor bolnavi se găsesc autoanticorpi, care reacționează specific cu antigenii ai mucoasei gastrice. Unii din acești autoanticorpi, de tip blocant sau precipitant, împiedică combinarea factorului intrinsec cu vitamina  $B_{12}$  și, respectiv, reacționează cu complexul factor intrinsec — vitamină  $B_{12}$ , provocînd uneori tulburări ale absorbției jejunale a acestei vitamine. Foarte frecvent în serul și sucii gastrici ale pacienților cu anemie pernicioasă se găsesc anticorpi anticeleulă parietală, prezenți și la vîrstnici și în cursul unor afecțiuni care se însoțesc de gastrite cronice (anemie feriprivă, boală Addi-

son, diabet zaharat etc.). Anticorpi anticeleulă parietală și antifactor intrinsec au fost evidențiați frecvent și în serul pacienților cu afecțiuni tiroidiene autoimune (tiroidită, boală Hashimoto, mixedem), iar în serul pacienților cu anemie pernicioasă frecvent există anticorpi antitiroidă. Dar prezența și titrul acestor autoanticorpi nu sînt corelate cu gravitatea și evolutivitatea gastritelor cronice și, de aceea, nu s-a putut încă preciza dacă acești anticorpi sînt cauza gastritelor cronice, care ar avea deci o patogenie autoimună și nici dacă dețin vreun rol în cronicizarea și agravarea leziunilor gastrice. Autoanticorpii gastrici nu se găsesc la pacienții cu gastrite postgastrectomie și nici la cei cu leziuni gastrice provocate de agenți fizici sau chimici. Aceste constatări sprijină ipoteza că, cel puțin la unii pacienți, mecanismele autoimune intervin cu rol etiologic în gastritele cronice, dar dovezile aduse sînt încă insuficiente.

Menționarea principalilor factori etiologici ai gastritelor cronice dovedește polietologia acestei entități nosologice, care apare ca rezultat final al acțiunii unor variați agenți cauzali. Dacă uneori gastritele cronice pot fi atribuite cu certitudine unei anumite cauze, de multe ori etiologia lor rămîne necunoscută și, ca urmare, tratamentul nu poate fi etiologic, ci doar simptomatic.

### Morfopatologia gastritelor cronice

Morfopatologia gastritei cronice este caracterizată prin alterări care interesează toate tunicile peretelui gastric, dar identitatea histopatologică a bolii este conferită de modificările mucoasei gastrice. În principiu există trei tipuri de modificări histologice: atrofia elementelor glanduloepiteliale ale

mucoasei (răspunzătoare de răsunetul funcțional al bolii), apariția infiltratului celular al mucoasei și metaplazia intestinală a mucoasei, epiteliul de tip secretor al mucoasei transformându-se într-un epiteliu de tip absorbtiv (4, 17). Extinderea topografică și intensitatea acestor modificări sînt variabile, fiind supuse intervențiilor etiopatogenice. Identificarea lor exactă și particularitățile lor morfologice au beneficiat de studiile endoscopice și investigațiile histoenzimologice recente.

Schindler, pe baza criteriilor endoscopice macroscopice, propune clasificarea gastritelor în următoarele tipuri:

a) Gastrita atrofică: mucoasa gastrică palidă, cu pliuri subțiri, aplatizate, colorată cenușiu-gălbui, cu desenul vascular evident.

b) Gastrita superficială: mucoasa gastrică roșie, congestionată, pletorică, pliuri tortuoase, neregulate, friabilitate mare a mucoasei, motilitate crescută, eroziuni superficiale. Aceste modificări sînt dificil de diferențiat de cele postalimentare.

c) Gastrita hipertrofică: mucoasa intens congestionată, cu exsudat abundent, pliuri îngroșate, pletorice, asemănătoare circumvoluțiunilor cerebrale.

La aceste 3 tipuri se mai adaugă gastrita de acompaniament, „satelită”, care include leziunile de tip gastritic ce însoțesc alte boli ale stomacului și duodenului (ulcer gastric și duodenal, stomacul operat, carcinomul gastric etc.).

Corelația dintre rezultatele endoscopice și cele histologice — incluzînd și analize ultrastructurale — este doar relativă (21). Diagnosticul gastritei cronice printr-o simplă examinare endoscopică este posibil doar în 60% din cazuri și de aceea biopsiile multiple, iterative, sînt obligatorii. Endoscopia are rolul de a identifica prezența sau absența gastritei

cronice, confirmarea ei histologică nefiind întotdeauna concordantă cu rezultatul endoscopic. În clinică există o heterogenitate pronunțată a formelor macroscopice menționate, deseori ele coexistînd, de exemplu, zonele atrofice pot alterna cu cele hipertrofice. Superpozabilitatea modificărilor endoscopice cu cele histopatologice este incertă, în sensul că modificările macroscopice evidente se pot dovedi a fi fără substrat histologic și invers, modificările inflamatorii avansate pot fi lipsite de expresie endoscopică.

Datorită acestor neconcordanțe, actualmente se acceptă clasificarea histologică a gastritei care, după topografia leziunilor, include: gastrita cronică fundică (tip I sau A) și gastrita cronică antrală (tip II sau B) (Strickland și Mackey), cele două forme prezentînd o distribuție a caracterelor histopatologice etiologic diferită. Unii autori (Wolff, Villardel, Ottenjahn), datorită incertitudinii criteriilor histologice, definesc gastrita cronică numai ca inflamația corpului gastric — gastrita fundică —, considerînd că antrul și corpul stomacului se comportă în mod diferit.

Leziunile histopatologice întîlnite în gastrita cronică realizează 3 aspecte: gastrita superficială, gastrita atrofică și atrofia gastrică (12), la care se adaugă, ca modificare particulară, metaplazia intestinală.

### Gastrita superficială

Gastrita superficială este caracterizată prin coexistența unui infiltrat inflamator abundent al mucoasei și submucoasei cu modificări atrofico-degenerative incipiente ale elementelor glandulare. Infiltratul inflamator, constituit din limfocite, plasmocite, polimorfonucleare neutrofile și rare eozinofile, este localizat superficial, în aria foveolară a



mucoasei și nu invadează decât rareori spațiul dintre glande și submucoasă. Semnificația patogenetică a elementelor infiltrative este incomplet cunoscută. Prezența neutrofilelor pledează pentru o inflamație acută, eozinofilele trădează intervenția unui mecanism alergic, iar elementele limfoplasmoditare sugerează implicația unui mecanism imunologic de tip umoral și/sau celular. Experimental însă, leziunile parietoceleulare, induse de administrarea cronică de anticorpi anticelulă parietală (ACP) și antifactor intrinsec (AFI), nu sînt însoțite de modificări infiltrativ-inflamatorii.

Identificarea subpopulațiilor limfocitare pe baza diferiților markeri imunologici nu a permis încă concluzii relevatorii. Mucoasa gastrică conține în mod normal elemente plasmocitare, aparținînd lanțului imunocitar ce este distribuit de-a lungul întregului tract digestiv (3). Aceste celule în mod normal sînt limfocite de tip B și produc IgA secretor (3, 15). În gastritele cronice studiile prin imunofluorescență au demonstrat înmulțirea acestor elemente atît în fragmentele biopsice prelevate din zona fundică cît și în cele din zona antrală, constatare care pledează pentru intervenția unor mecanisme alergice, cu participare histaminică.

Modificările degenerativ-atrofice din gastrita superficială sînt incipiente, în unele cazuri structura glandulară fiind intactă. Suprafața epitelului columnar este neregulată, celulele, al căror număr poate fi scăzut, devin cuboidale, au citoplasmă bazofilă, nucleu hiperchromatic și conținutul în mucus scăzut. Palmer (cit. de 17) descrie modificări necharacteristice: citoplasmă granulară, palidă, picnoză nucleară, leziuni ce pot duce chiar la apariția eroziunilor superficiale. Alteori, prin dilatarea glandelor se formează chisturi glandulare,

dar acestea sînt mai caracteristice stadiului atrofice. Grosimea mucoasei este de cele mai multe ori normală. Gastrocitograma demonstrează creșterea exfolierii superficiale a mucoasei, tradusă prin înmulțirea elementelor epiteliale — cu modificările celulare descrise (granularea citoplasmei, picnoză, dezintegrarea nucleului) (1).

### Gastrita atrofică

Gastrita atrofică succedînd de cele mai multe ori gastritei superficiale, este caracterizată prin aceleași modificări ca și aceasta, dar într-un grad mai avansat. Astfel, abundența infiltratului celular este mai evidentă, predominînd plasmocitele și limfocitele, dispuse spre stratul superficial al mucoasei. Proporția de celule producătoare de IgA crește, apărînd și celule care sintetizează imunoglobuline de tip IgG și mai ales IgE (14). Alături de infiltrat, trăsătura dominantă a gastritei atrofice este dispariția progresivă a celulelor parietale și principale, însoțită de modificările secretorii concordante. Atrofia glandulară este variabilă, unele glande dispărînd total, altele aceleași glandă putînd prezenta grade diferite de atrofie a diferitelor tipuri celulare. Uneori modificările atrofice ale mucoasei lipsesc — gastritele interstițiale. Lacuna structurală cauzată de atrofia elementelor glandulare este completată prin apariția celulelor secretorii de mucus, asemănătoare glandelor pilorice — *metaplazia pseudopilorică*. În acest stadiu, în mod obișnuit apare și metaplazia intestinală (sau intestinalizarea mucoasei gastrice), proces histologic asupra căruia se va reveni mai departe. Intensitatea și gradul de extindere a metaplaziei intestinale sînt variabile, de la prezența izolată a celulelor caliciforme pînă la întregi zone acope-

rite cu mucoasă de tip intestinal. Submucoasa este infiltrată, musculatura mucoasei este normală sau infiltrată, grosimea totală a mucoasei este redusă. Leziunile pot fi difuze sau diseminate, observându-se multiple stadii intermediare în ceea ce privește intensitatea și extinderea leziunilor; zonele de gastrită superficială pot alterna cu cele de gastrită atrofică. Leziunile fundice au tendința de a se extinde lent în spre antru, iar cele antrale în sens cranial.

Studii enzimologice recente (10, 13) au stabilit corelații histoenzimologice privind gradul modificărilor degenerative și echipamentul enzimatic al epiteliului gastric. Astfel, studiul repartizării și activității diferitelor enzime în zone distincte ale stomacului normal și ale celui cu modificări gastritice, a arătat că o serie de enzime implicate în secreția de HCl (ATP-aze dependente de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ ) sînt indicatori sensibili ai intensității și extinderii modificărilor gastrice. La fel, cercetările noastre (12) au demonstrat o corelație pozitivă între activitatea anhidrazei carbonice, capacitatea secretorie de HCl și modificările histopatologice ale mucoasei gastrice.

## Atrofia gastrică

Atrofia gastrică, în gradul cel mai avansat al gastritei cronice este caracterizată prin dispariția ireversibilă a glandelor fundice. În locul structurilor glandulare se pot evidenția doar celule parietale și principale izolate, epiteliul secretor fiind înlocuit cu celule mucoase și de tip intestinal, caliciforme, cu dispoziție difuză. Modificările regenerative sînt absente. În contrast cu primele două forme, în atrofia gastrică dispare în mare parte și elementul infiltrativ, reacția inflamatorie reducându-se la prezența citorva polimorfonucleare și foliculi limfatici. Grosimea mucoasei se reduce evident, într-un caz publicat grosimea totală a mucoasei era de 0,34 mm (Palmer, cit. 18).

Tabelul VIII prezintă sintetic caracterile histologice ale celor trei tipuri de gastrită.

## Relația topografică dintre gastrita fundică și cea antrală

După cum s-a amintit, există opinii după care gastrita antrală este distinctă de cea a corpului gastric. Dife-

TABELUL VIII

Caractere histologice	Gastrită		Atrofie gastrică
	Superficială	Atrofică	
Macroscopic (endoscopie) ig.	G. atrofică, hipertrofică sau superficială	G. atrofică	G. atrofică
Neregularitatea epiteliului	prezentă	prezentă sau absentă	absentă
Infiltrat neutrofil	prezent	prezent	ocazional
Infiltrat limfoplasmocitar			
— celule Ig A	prezent	intens	absent
— celule Ig E	absent	prezent	absent
Atrofie glandulară	incipientă sau normală	prezentă (variabil)	foarte pronunțată
Metaplazie intestinală	absentă	prezentă	prezentă
Celule endocrine	normale	crescute	mult crescute
Activitate enzimatică	normală	scăzută	absentă



rențierea lor se datorează atât unor dificultăți metodologice, cât și unor deosebiri, dacă nu fundamentale, cel puțin de nuanță, în ceea ce privește incidența, caracterul histologic și evoluția.

Dar analiza diferențelor histologice, epidemiologice și evolutive ale gastritei fundice și antrale, arată atenuarea lor pe măsură ce leziunile progresează.

Prelevarea endoscopică a materialului biopsic din zona antrală, dificilă în trecut din cauza aparaturii inadecuate, actualmente se practică curent datorită perfecționării tehnice a aparatelor. Trebuie însă menționat că distingerea endoscopică a graniței dintre zona fundică și antrală este aproape imposibilă. O serioasă dificultate rezultă și din faptul că, în vreme ce zona fundică dispune de o baterie de teste funcționale secretorii — care se corelează bine cu leziunile histopatologice —, posibilitățile de explorare a zonei antropilorice sînt mult mai modeste. Se poate admite că nivelul gastrinемiei reprezintă un indicator al funcției antrale, deși, nu rareori rezultatele sînt neconcludente.

Metaplazia intestinală este mai frecventă și mai extinsă în antru, dar aprecierea gradului de atrofie a glandelor în gastrita antrală este dificilă, deoarece, chiar și în condiții normale, populația glandulară a acestei regiuni este mai redusă (A se vedea „Anatomia funcțională a stomacului“); de asemenea, populația limfoplasmocitară normală este mai abundentă în antru decît în zona fundică, ceea ce face ca diferențierea unui infiltrat normal de unul patologic să fie anevoioasă.

Epidemiologic, gastrita antrală, deși mai greu de definit histopatologic, este mult mai frecventă decît cea fundică, iar incidența ei crește cu

vîrsta mult mai evident decît cea a gastritei fundice. Studiile populaționale privind extinderea modificărilor gastritice (Siurala, Varis, Wolff), mai ales în relația lor cu ulcerul gastric și carcinomul gastric, constituie un domeniu pasionant al epidemiologiei gastroenterologice, ele fiind într-un stadiu avansat în unele țări (țările scandinave, R.F.G., Italia); prezentarea detaliată a acestor date depășește cadrul acestui capitol, dar diferențele privind incidența gastritei antrale și fundice — argumentate epidemiologic — sînt de reținut.

Din punct de vedere evolutiv, gastrita antrală se extinde în sens piloro-cardial, progresiunea leziunilor fiind mai marcată pe mica curbura, limita dintre antru și fundus deplasîndu-se în sens cranial. Propagarea gastritei în sens invers este mai lentă și mai rară (19).

S-au descris cazuri de gastrită cronică fundică severă (asociată sau nu cu anemie pernicioasă), în care antrul apare histologic normal, și invers, modificări antrale avansate — mai ales datorită refluxului biliar care figurează ca un factor etiologic primordial în gastrita antrală — coexistînd cu o zonă fundică neinteresată histologic, sau funcțional. Gastrita cronică antrală apare mai ales în asociere cu ulcerul gastric, carcinomul gastric și refluxul biliar.

Metaplazia intestinală constă în transformarea histologică a epiteliului gastric de tip secretor într-un epitelium de tip absorbtiv, prezent în mod normal la nivelul intestinului subțire. Importanța fiziopatologică a acestui proces constă în faptul că dezvoltarea carcinomului gastric se face în mod preferențial în zonele de metaplazie intestinală (3, 4, 10, 15). Debutînd în antru, metaplazia intestinală se extinde progresiv dinspre pilor spre fund, în cazuri avansate putînd înlocui întreg epiteliul secretor al stomacului. Prezența metapla-

ziei intestinale nu se poate aprecia gastroscopic, evidențierea ei fiind posibilă numai histologic. Biopsiile oarbe pot fi deseori negative, deoarece dezvoltarea metaplaziei se face zonal; de aceea, se recomandă ca biopsia să se facă sub control vizual și din mai multe zone.

Metaplazia intestinală se poate întâlni — extrem de rar — chiar și în stadiul de gastrită superficială, dar odată cu progresiunea atrofiei devine o leziune comună. Zonele de metaplazie se dezvoltă cu precădere pe mica curbură, apariția pe marea curbă fiind neobișnuită. Intestinalizarea mucoasei gastrice trebuie diferențiată de heteropia mucoasei de tip intestinal, care se întâlnește extrem de rar și în care restul mucoasei gastrice este de aspect normal.

Investigațiile electronomicroscopice recente au precizat că metaplazia intestinală se dezvoltă treptat. În stadiile inițiale, printre glandele gastrice, cu celule cilindrice, histochemic PAS-pozitive, își fac apariția cripte de tip intestinal, metaplazice, constituite din celule nesecretoare, absorbitive, prevăzute cu „margine în perie” și celule caliciforme. Primele celule de acest tip, apar la nivelul gitului și istmului glandelor, acolo unde în mod normal se află celulele epiteliale nediferențiate, cu activitate mitotică crescută. Celulele de tip intestinal sînt identice cu cele din mucoasa jejunală, principalele lor caracteristici microscopice fiind: forma columnară, baza mai largă, nucleul cu nucleol proeminent, absența granulelor zimogene și de mucus și prezența microvilozităților (semn al funcției absorbitive), care, puține la număr la unele celule, la altele alcătuiesc o veritabilă „margine în perie”. Elemente de acest tip se întâlnesc în număr redus și în mucoasa normală, unde migrează spre suprafața foveolelor, în timpul migrării diferențin-

du-se, proces ce se poate evidenția histochemic prin reapariția mucusului PAS-pozitiv.

Pe măsura apariției elementelor metaplazice, celulele parietale și principale suferă o degradare progresivă, își reduc dimensiunile, organelle intracelulare diminuează.

Din punct de vedere funcțional, celulele de tip intestinal nu se deosebesc de enterocitele normale, studiile enzimatice evidențiind tot echipamentul enzimatic caracteristic enterocitelor (leucinaminopeptidază, dizaharidaze,  $\beta$ -glucuronidază, LDH, 5-nucleotidază, ATP-ază, fosfatază alcalină). Unele din aceste enzime ( $\beta$ -glucuronidaza) se pot regăsi și în suc gastric, unde nivelul lor crescut poate sugera prezența gastritei atrofice. Studiul funcțiilor absorbitive ale zonelor de metaplazie a demonstrat că celulele intestinale pot capta glucide, lipide și aminoacizi, intensitatea absorbției fiind asemănătoare cu cea intestinală.

Metaplazia intestinală, comună în gastrita cronică atrofică, poate apare și în alte condiții fiziopatologice, atît în stomac cît și în alte organe. Un studiu recent (10) demonstrează prezența ei la 54% din bolnavii cu ulcer duodenal și la 65% din bolnavii cu ulcer gastric, localizată antral și avînd tendință de invadare a corpului doar în carcinomul gastric și uneori în ulcerul gastric. Intestinalizarea mucoasei poate apare și la nivelul vezicii urinare, a vezicii biliare și a cavității nazale.

### Cinetica celulară a epiteliului gastric în gastrita cronică

Studiul proliferării celulare a mucoasei gastrice a evidențiat diferențe semnificative între epiteliul normal



și cel gastritic. În gastritele cronice are loc o multiplicare augmentată a celulelor mucoide, care în mod normal se diferențiază ca epiteliu superficial. Această activitate proliferativă crescută se poate aprecia prin studiul incorporării timidinei marcate cu  $^3\text{H}$ , care este maximă în zonele de atrofie severă. Aceste celule, în loc să devină prin diferențiere celule parietale și principale, devin celule intestinale. Factorul inițiator al acestui fenomen nu se cunoaște, dar activitatea proliferativă crescută duce la dediferențiere și atipie celulară, motiv pentru care modificările atrofice, asociate cu cele de metaplazie intestinală, sînt considerate precancerose, deși uneori ele regresează, iar alte ori persistă neschimbate timp îndelungat (Oehlert, cit. 10). Studiile citopatogenetice privind relația acestor modificări cu carcinogeneza sînt în curs.

Timpul de regenerare a epitelului normal este de 72 de ore, iar în cazul gastritei atrofice, timpul se reduce la 42 de ore (19), diferența realizîndu-se pe seama fazei  $G_1$  a ciclului celular. *Turnover*-ul celular crescut se traduce și prin conținutul crescut de ADN al sucului gastric. Corelația acestei hiperregenerări cu efectul trofic al hipergastriniei — comună în gastrita cronică — și cu efectul antitrofic al anticorpilor anticelulă parietală (ACP) și antifactor intrinsec (AFI) nu este încă investigată.

Modificările histopatologice descrise mai sus se instalează progresiv, în decursul unei evoluții lungi, ce poate cuprinde chiar mai multe decenii. Ele aduc după sine o suită de modificări funcționale gastrice secretorii, motorii și endocrine, care explică manifestările clinice atît de variate și necaracteristice ale gastritelor cronice.

## Funcția secretorie în gastritele cronice

### Secreția acidului clorhidric

Secreția acidului clorhidric scade progresiv în gastritele cronice pînă la aclorhidrie, datorită distrugerii progresive a elementelor parietale. În gastrita superficială, secreția acidă este adeseori normală sau ușor redusă. Diminuarea semnificativă a secreției putînd evolua pînă la aclorhidrie este comună în gastrita atrofică, iar în atrofia gastrică aclorhidria histaminorezistentă reflectă dispariția elementelor parietale.

Termenul de aclorhidrie este subiectul discuțiilor contradictorii. Diferiți autori indică limite variabile de pH, peste care se consideră aclorhidria ca fiind reală. Astfel, Baron propune ca limita de pH al sucului gastric peste care se poate vorbi de aclorhidrie să fie 7,0, Moor 7,4, Card și Sircus 6,0 și Christiansen 3,5. Diferențele țin de speculații metodologice și interpretative.

Analizînd parametrii secreției gastrice acide, se constată că în gastrita cronică scăderea concentrației  $\text{H}^+$  și a debitului clorhidric sînt concordante, atît în secreția bazală cît și în cea stimulată cu histamină, penta-gastrină, insulină, histamină+calciu, în timp ce volumul secreției suferă modificări mai puțin exprimate. Unii autori, pornind de la rezultate obținute pe loturi destul de mari de bolnavi, stabilesc anumite limite pentru debitul acid, sub care s-ar putea afirma prezența unei gastrite atrofice. Această limită a debitului acid maximal (MAO) este stabilită sub 8—10 mEq/1. Avînd în vedere marea dispersie a valorilor normale ale secreției gastrice și diferențele considerabile dintre populații, sex, vîrstă

și zone geografice stabilirea unor asemenea limite este contestabilă, mai ales ținând seama de faptul că natura stimulului și calea de administrare influențează semnificativ răspunsul secretor. Din aceste motive, pentru identificarea aclorhidriei se preconizează stimularea cu pentagastrină 6  $\mu\text{g/kg}$  subcutanat sau 1,5  $\mu\text{g/kg}$  în perfuzie, sau cu histamină fosfat în doză de 0,04 mg/kg (sau histamină clorhidrică 0,025 mg/kg). Cercetările noastre (13) au arătat că stimularea secreției acide cu histamină maximală (0,04 mg/kg) asociată cu calciu (clorură de Ca 15 mg/kg) determină un răspuns supramaximal, contribuind la o delimitare funcțională mai adecvată a gastritelor cronice. Valoarea clinică a testelor secretorii maxime este considerabilă în caracterizarea gastritelor cronice avansate, care evoluează cu aclorhidrie rezistentă la stimuli. În schimb, aceste teste sînt inadecvate pentru identificarea formelor comune de gastrită cronică cu grade variabile de atrofie, datorită suprapunerii rezultatelor cu valorile normale.

Corelația dintre severitatea histologică a atrofiei elementelor glandulare și scăderea secreției acide este pozitivă și exactă, întîlnindu-se însă și discrepanțe, din cauză că hipo- sau aclorhidria se datorează nu numai scăderii numărului elementelor parietale, ci și ruperii barierei mucoasei, care duce la o marcată creștere a retrodifuziunii  $\text{H}^+$ . Recoltarea inadecvată a fragmentelor biopsice, care poate furniza date histologice eronate și evoluția parțială a gastritei constituie alți factori de neconcordanță între datele histologice și cele secretorii.

Concentrația celorlalți electroliți ai sucului gastric este variabilă. Componenta alcalină, nonparietală, a su-

cului gastric crește, deoarece aceste elemente devin predominante în cursul evoluției modificărilor atroifice. Sodiul se găsește de obicei în concentrații crescute față de cele normale.

### Secreția pepsinică

Secreția pepsinică scade paralel cu modificările secreției acide. În gastrita superficială, atît secreția de pepsină, cît și nivelul plasmatic al pepsinogenilor PG I sînt de obicei normale, iar accentuarea modificărilor atroifice inițiază și scăderea pepsinei din sucul gastric. Deoarece masa celulelor zimogene este considerabil mai mare decît cea a celulelor parietale, scăderea pepsinei nu este atît de marcată comparativ cu cea a  $\text{HCl}$ , explicînd constatarea că pepsina poate fi încă prezentă în sucul bolnavilor cu aclorhidrie histaminorezistentă.

Corelația dintre scăderea celulelor principale și nivelul pepsinogenilor din sînge și urină este de obicei semnificativă, astfel că la bolnavii aclorhidrici nivelul sanguin al pepsinogenilor PG I este scăzut, iar răspunsul postalimentar sau posthistaminic este absent sau foarte slab. Invers, hiperpepsinogenemia și eliminarea urinară scăzută de uropepsinogen pot indica existența modificărilor atroifice. Heterogenitatea genetică a secreției de pepsină face însă dificilă interpretarea rezultatelor. Există cazuri în care degenerescența celulară duce la o eliberare crescută de pepsinogen în sînge și în care hiperpepsinogenemia coexistă cu scăderea secreției acide și cu modificări atroifice.

Confruntarea modificărilor histologice cu determinarea secreției de pepsină evidențiază o corelație pozitivă, desigur respectînd amendamentele metodologice amintite.



## Secreția factorului intrinsec

Secreția factorului intrinsec (FI) scade pînă la dispariție, ca urmare a atrofiei celulelor parietale. La individul normal, debitul bazal și stimulată de HCl și secreția F.I. sînt strîns corelate, dar în cursul evoluției gastritei cronice, debitul acid pare a fi mai vulnerabil. Corelarea modificărilor F.I. cu cele ale secreției acide a relevat că secreția acidă este cea care dispare prima. Totuși, doar 1—10% din bolnavii cu gastrită cronică atrofică idiopatică (neasociată cu anemie pernicioasă) devin anemici, fapt ce se datorează secreției fiziologice excedentare de F.I.; stomacul secretă 8 000 U F.I./oră (ng/ml/min), cantitate din care doar 500 U este necesară absorbției vitaminei B<sub>12</sub>. Apariția anemiei megaloblastice nu se datorează doar scăderii absolute de F.I., ci și apariției în suc gastric a anticorpilor blocanți și precipitanți, care neutralizează factorul intrinsec. De altfel, prin scăderea HCl scade și reducerea fierului alimentar, fenomen care duce la tulburarea absorbției fierului și în timp la anemie microcitară hipocromă.

Acuratețea determinării secreției factorului intrinsec este deosebit de importantă. Dispunem de metode indirecte cu valoare estimativă, bazate pe studiul absorbției și utilizării vitaminei B<sub>12</sub> (testul Schilling, captarea hepatică a vitaminei B<sub>12</sub> marcată radioactiv etc.) și de metode directe, radioimunologice, care dau rezultate mult mai exacte. Totuși, în unele cazuri F.I. nu poate fi evidențiat prin metode directe, în timp ce metodele indirecte atestă prezența absorbției de vitamină B<sub>12</sub>.

Importanța clinică a determinării F.I. constă în diferențierea gastritei cronice simple (idiopatice) de anemia pernicioasă, precum și în diferențierea anemiilor care apar după intervenții gastrice.

## Secreția de mucus

Secreția de mucus suferă modificări cantitative și calitative, ca urmare a proliferării celulelor superficial mucoide și a metaplasiei pseudopilorice a celulelor glandulare, prin care celulele parietale și principale sînt înlocuite cu glande pilorice, constituite predominant din celule producătoare de mucus. Creșterea cantitativă a mucusului se datorează înmulțirii celulelor producătoare de mucus, iar modificările calitative constau în creșterea albuminelor și a globulinelor din mucus, concomitent cu scăderea acidului neuraminic. Creșterea exsudatului albuminic nu este caracteristică gastritei atrofice, fiind prezentă și în carcinomul gastric și mai ales în boala Ménétrier (gastrita cu pliuri gigante). La creșterea globulinelor contribuie infiltratul limfoplasmocitar și apariția imunoglobulinelor în suc gastric. Scăderea acidului neuraminic duce la alterarea proprietăților stereochemice ale mucoasei, care au ca rezultat ruperea barierei mucoasei și augmentarea retrodifuziunii H<sup>+</sup>.

## Funcția motorie în gastritele cronice

Pe lîngă tulburările secretorii, dominante sub aspect fiziopatologic, gastrita cronică produce și modificarea motricității stomacului (5, 8, 15). Peristaltismul gastric crește în fazele evolutive precoce ale gastritei cronice, apoi scade proporțional cu gradul de fibroză a mucoasei și musculaturei (8). Totodată, presiunea sfincterului esofagian inferior crește. Motricitatea antrală scade, intervenind probabil și hipergastrinemia care întîrzie evacuarea gastrică. Deprimarea motricității gastrice este în legătură și cu refluxul biliar, căruia i se atribuie un rol patogenetic important în



agresiunea mucoasei, datorită conținutului în acizi biliari și lizolecitină (7, 8, 15).

### Hormonii gastrointestinali în gastritele cronice

Prin studii imunohistologice s-a constatat că în gastritele cronice atroifice se modifică numărul și poziția elementelor endocrine din mucoasa gastrică. Astfel, celulele cu activitate endocrină se înmulțesc în zona antrală și își fac apariția și în zona fundică, unde în mod normal nu se găsesc. Hiperplazia celulelor endocrine apare și în carcinomul gastric și sindromul de antru reținut.

Gastrita cronică atrofică, asociată sau nu cu anemia pernicioasă, realizează condiții fiziopatologice tipice pentru cuplarea hipo- sau aclorhidriei cu hipersecreția de gastrină. Prezența secreției acide fiind inhibitorul fiziologic al eliberării de gastrină, în gastritele cronice scăderea progresivă a secreției acide va provoca creșterea gastrinемiei, care poate fi însoțită de hiperplazia celulelor endocrine antrale (același tip de hipergastrinemie se realizează de altfel și după vagotomie). Prin acest mecanism, în care scăderea acidului clorhidric este elementul inițiator, hipergastrinemia gastritei cronice se deosebește de hipergastrinemia hiperclorhidrică (sindromul Zollinger-Ellison, hiperplazia celulelor G, sindromul de antru reținut, feocromocitom, hiperparatiroidism, insuficiență renală cronică), în care hipergastrinemia induce creșterea secreției acide.

Determinările radioimunologice au evidențiat că în gastrita cronică, asociată sau nu cu anemia pernicioasă, hipergastrinemia este comună dar nu și constantă, existând și cazuri în care nivelul gastrinei este normal sau chiar scăzut. Relația dintre nivelul gastrinемiei și structura antrală, res-

pectiv prezența unei gastrite antrale, arată că participarea antrală duce la scăderea gastrinемiei, în timp ce la bolnavii cu gastrită fundică, dar cu structură antrală normală, gastrinemia este crescută. Incidența hipergastrinемiei crește paralel cu intensitatea atrofiei, fiind mai mare la bolnavii cu anemia pernicioasă asociată, decât la cei cu gastrită atrofică simplă. Leziunile incipiente, superficiale, evoluează de obicei cu gastrinemie normală. Considerând ca limită superioară concentrația de 100 pmol/l, hipergastrinemia se întâlnește la 3—5% din bolnavii cu gastrită superficială, la 8—10% din cei cu leziuni gastrice moderate, la 60—77% din cei cu gastrită atrofică severă și la peste 82% din cei cu gastrită cronică însoțită de anemia pernicioasă (2, 16).

Stimularea alimentară sau chimică duce la bolnavii cu gastrită cronică la descărcarea unor cantități de gastrină mai mari decât la normali, deoarece lipsa secreției acide stimulează nu exercită efectul inhibitor asupra gastrinei (17); în schimb, testul cu calciu și testul cu secretină produc creșteri mai reduse și mai prelungite ale gastrinемiei, permițând diferențierea gastritelor atroifice simple de stadiul final al gastrinoamelor, în care există modificări atroifice ale mucoasei.

Corelația dintre hipergastrinemie și prezența în ser a markerilor imunologici este variabilă, dar se admite că hipergastrinemia este mai frecventă la bolnavii care au anticorpi serici ACP și AFI. O recentă investigație arată că hipergastrinemia apare în 82% din cazurile cu gastrită cronică însoțită de anemia pernicioasă, la același grup de bolnavi incidența anticorpilor ACP fiind de 65% și din aceștia 88% având hipergastrinemie. Din aceste motive în țările scandinave s-a propus testarea de tip screening a acestor indicatori,



pentru stabilirea extinderii bolii, a familiilor cu agregarea afecțiunii și pentru definirea modelului de distribuție genetică a bolii (16).

Somatostatina, un alt hormon recent evidențiat în celulele D ale mucoasei gastrice, este un puternic inhibitor al secreției acide și al eliberării de gastrină, VIP și glucagon. Celulele D sînt dispuse în vecinătatea celulelor G (gastrinice), sugerînd un posibil rol local al somatostatinei (mecanism paracrin). Deși acționează ca hormon paracrin, somatostatina este prezentă și în sînge. În condiții normale raportul dintre celulele antrale G și D este de 7 : 1, iar în hiperplazia celulelor antrale — înfrînită și în gastrita cronică avansată — raportul dintre aceste celule devine 70 : 1, sugerînd un deficit relativ de somatostatină.

Efectul hipo- și aclorhidriei persistente și progresive, precum și al hipergastrinemiei consecutive, asupra celorlalți hormoni (secretină CCK-PZ, VIP, GIP, enteroglucagon etc.) este complex; secvențialitatea eliberării acestor hormoni și rolul lor posibil în procesul gastritic sînt încă puțin studiate.

## Modificările imunologice în gastritele cronice

Cercetările imunologice, mai ales din ultimele două decenii, au demonstrat în gastritele cronice participarea unor mecanisme imunologice complexe, încă insuficient studiate și a căror semnificație patogenetică este incertă. Cu toate acestea unii autori consideră că gastrita cronică atrofică, asociată sau nu cu anemie pernicioasă (manifestă sau latentă), sînt exemple tipice de boli autoimune.

Modificările imunologice ce apar în cadrul gastritei cronice și anemiei pernicioase sînt de tip umoral și celular.

## Manifestările imunologice umorale

Manifestările imunologice umorale constau în prezența de anticorpi sintetizați de către limfocitele de tip B, recent identificate și la nivelul mucoasei gastrice normale și atrofice. Nu este încă pe deplin clarificat dacă anticorpii depistați în ser sînt produși de aceste celule, sau provin din ganglionii limfatici teritoriali sau din alte locuri.

În gastritele cronice și anemia pernicioasă apar două categorii de anticorpi:

— *Anticorpii anticeleulă parietală* (ACP) sînt imunoglobuline din clasele IgA și IgG, care se pot evidenția prin reacția de fixare a complementului. ACP sînt îndreptați împotriva fracțiunilor de membrană microsomială a celulelor parietale și nu reacționează cu alte elemente celulare din tractul gastrointestinal, nu sînt specifici speciei, reacționînd cu celulele parietale ale diferitelor specii (mămuță, pisică, șobolan, cobai), sînt inactivați de detergenți, căldură, alcool, tripsină și pepsină. Anticorpii anticeleulă parietală au fost depistați și în sucul gastric (deși anticorpii AFI sînt mai caracteristici pentru suc), iar creșterea elementelor producătoare de anticorpi în mucoasă este apreciată ca un indiciu pentru producția lor locală. În același sens pledează și izolarea unor celule producătoare de anticorpi ACP din ganglionii limfatici care drenează stomacul. Alți autori (20) apreciază însă că anticorpii ACP din ser și suc s-ar produce în locuri diferite. Injectarea de anticorpi ACP la animale (ciine) produce modificări atrofice fără reacție inflamatorie; de asemenea, injectarea la ciine de suc gastric liofilizat induce leziuni atrofice. Administrarea timp de 6—8 săptămîni de anticorpi ACP la ciine duce la apariția modificărilor displazice. Studiul in-

corporării timidinei radioactive în această perioadă confirmă efectul antitrofic al acestor anticorpi, care inhibează proliferarea și maturarea celulelor parietale. Interacțiunea anticorpi ACP-celulă parietală se realizează prin mesageri secundari (cAMP, cGMP) (Glass, cit. 6), dar modul de transmitere a stimulului antitrofic la nucleu nu este cunoscut. Participarea complementului (fracțiunea  $C_3$ ) în această reacție este încă în discuție, neexistând indicii certe de citotoxicitate dependente de complement (reacție tip II), sau independente de complement (reacție tip VI) (20).

— *Anticorpii antifactor intrinsec* (AFI) apar mai ales la bolnavii cu anemie pernicioasă, dar au fost decelați și în alte condiții, uneori chiar în urma unor tratamente cu vitamina  $B_{12}$ . Acești anticorpi, în funcție de mecanismul lor de acțiune, sînt de două tipuri:

a) tipul I, blocant, se leagă de situsul combinativ al vitaminei  $B_{12}$  de pe molecula factorului intrinsec și poate fi evidențiat prin scăderea legării vitaminei  $B_{12}$  marcată izotopic în sucul gastric;

b) tipul II, precipitant, se leagă de complexul vitamină  $B_{12}$ —F.I., lăsînd liber situsul combinativ al vitaminei și poate fi evidențiat prin tehnici imunologice folosite pentru decelarea complexelor imune.

Studiile imunohistologice au demonstrat în mucoasa pacienților cu gastrite cronice creșterea elementelor producătoare de imunoglobuline. Tipul I este prezent în 50—70% din cazurile cu anemie pernicioasă, iar tipul II este mai rar și apare într-un titru redus. Prezența acestor anticorpi cu mare specificitate este invariabil asociată cu grade severe de atrofie.

Sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă și gastrită cronică poate conține atât anticorpi ACP cît și AFI. Anticorpii ACP din suc pre-

zintă o incidență mai scăzută decît în sînge și aparțin în exclusivitate clasei IgG, iar anticorpii AFI sînt prezenți cu o frecvență mai mare în suc gastric decît în sînge și aparțin clasei IgA. Odjers și Wangel (cit. 20) evidențiază prezența plasmocitelor IgG și IgA în mucoasă și subliniază proporția lor modificată față de normal. Pînă în prezent nu s-a reușit evidențierea complexelor imune circulante sau tisulare.

Nu există corelații între titrul anticorpilor ACP și AFI și activitatea complementului, sinteza, fracțiunile și inactivarea complementului nu prezintă devieri de la normal la bolnavii cu gastrită cronică.

### Manifestările imunologice celulare

Manifestările imunologice celulare din gastrita cronică sînt mult mai puțin studiate. Participarea fenomenelor de hipersensibilitate de tip celular constituie un mecanism imunologic alternativ în patogeniza modificărilor atrofice. Testul transformărilor blastice a limfocitelor și inhibiția migrării macrofagelor ca răspuns la prezența antigenelor gastrice, considerate ca indici ai reacției de tip IV (Gell—Coombs), aduc doar argumente indirecte pentru intervenția hipersensibilității de tip celular. Identificarea subpopulațiilor limfocitare, pe baza receptorilor Fc și a formării rozetelor cu eritrocitele de oaie, este în curs de extindere în laboratoarele imunologice.

Studiul prezenței și al frecvenței anticorpilor ACP și AFI în gastrita cronică și anemia pernicioasă, precum și în alte boli în care gastrita apare ca însoțitoare a altor manifestări, a contribuit esențial la elucidarea semnificației fenomenelor imunologice.



Frecvența anticorpilor ACP crește cu vârsta și la populația generală; astfel, sub 20 de ani există la 2%, între 20 și 60 de ani frecvența lor crește la 6—8%, iar peste 60 de ani sînt prezenți la 16% din populația generală. Corelînd aceste date cu incidența modificărilor atroifice, se poate remarca frecvența mult mai mare a leziunilor histologice, prezente la 22% sub 20 de ani, la 49,4—69,5% între 20—60 de ani și la peste 80% din populația trecută de 60 de ani. Pe baza acestor date se poate afirma că autoanticorpul nu constituie elementul primordial, inițiator, al modificărilor atroifice (3, 20).

Numeroasele studii efectuate în vederea stabilirii frecvenței autoanticorpilor în gastrita cronică (Krohn, Siurala, Varis, Wright) atestă prezența lor comună, dar în procente variabile. Frecvența anticorpilor ACP, pe baza unor cercetări recente, ar fi următoarea:

— anemie pernicioasă	80—90%
— gastrita cronică cu metaplazie intestinală	36—40%
— gastrita cronică fără metaplazie intestinală	17%
— cancerul gastric	20%
— gastrectomia	7%

Incidența anticorpilor ACP crește cu severitatea leziunilor atroifice, fiind mult mai mare la femei (75%) decît la bărbați (20%).

Anticorpul AFI apar practic exclusiv la bolnavii cu anemie pernicioasă și foarte rar în adenocarcinomul gastric. Incidența lor este de 50—70% pentru tipul I de anticorpi AFI, care apare primul și de 30% pentru tipul II. Cu cît bolnavul cu anemie pernicioasă este mai tînăr, cu atît incidența anticorpilor AFI este mai mare. Incidența lor în suc gastric este de aproximativ 50%.

Corelația dintre prezența anticorpilor AFI și tulburările absorbției vitaminei B<sub>12</sub> este complexă. Pe de o parte, nu există legătură între pre-

zența acestor anticorpi AFI în sînge și suc, pe de altă parte, absorbția este mai grav alterată la bolnavii la care anticorpul AFI sînt prezenți în suc, deși s-a demonstrat că aceștia neutralizează doar o cantitate mică de factor intrinsec.

### Autoanticorpul gastricii în alte boli

Este cunoscută coexistența relativ frecventă a gastritei cronice ± anemie pernicioasă cu unele boli tiroidiene. Anemia pernicioasă apare la 10% din bolnavii cu mixedem (incidența în cadrul populației generale fiind doar de aproximativ 2%) și la 2—3% din bolnavii basedowieni, iar la 15% dintre bolnavii cu anemie pernicioasă este prezentă o boală tiroidiană. Anticorpul ACP apar la 20—40% din bolnavii cu hipo- sau hipertiroidism și tiroidită Hashimoto, iar la 55% din bolnavii cu anemie pernicioasă apar anticorpi antitiroidieni. Scăderea secreției gastrice acide este frecventă la bolnavii tiroidieni, iar tirototoxicitatea evoluează în 80% din cazuri cu modificări gastrice atroifice confirmate biopsic (3). S-a descris agregarea familială a anemiei pernicioase cu boli tiroidiene.

Anticorpul ACP apar cu frecvență mai mare față de populația generală la bolnavii cu boală Addison (20—30%), hipoparatiroidism, vitiligo (16—20%), anemie prin deficit de fier (20—40%), diabet zaharat juvenil insulinodependent (20—40%). De altfel, în majoritatea acestor boli, există modificări gastrice, însoțind alte leziuni specifice.

### Considerații genetice

S-au efectuat numeroase investigații prin care s-a încercat corelarea modificărilor morfologice și imunologice la rudele bolnavilor cu gastrită cronică și anemie pernicioasă. În ca-

drul rudelor de prim ordin ale bolnavilor cu anemie pernicioasă, o recentă investigație stabilește o incidență de 19% a anticorpilor ACP și de 3,3% a celor AFI. Aparținătorii bolnavilor cu gastrită atrofică simplă (fără anemie pernicioasă asociată) prezintă o incidență a autoanticorpilor similară celei a populației generale. Frecvența grupei sanguine A(II) este crescută la bolnavii cu anemie pernicioasă și incidența antigenelor de histocompatibilitate A<sub>3</sub> și B<sub>7</sub> este crescută. Datele cunoscute pînă în prezent sînt încă insuficiente pentru stabilirea exactă a modelului de transmitere a bolii.

**Concluzii patogenetice.** Modificările atrofile ale mucoasei gastrice apar la majoritatea indivizilor, odată cu înaintarea în vîrstă, de aceea, este dificil de delimitat ceea ce este atributul „fiziologic” al îmbătrînirii, de ceea ce este atrofie patologică. Apariția anticorpilor evoluează în general concomitent cu creșterea, legată de vîrstă, a incidenței modificărilor atrofile, acestea din urmă fiind întotdeauna mai frecvente decît modificările imunologice. Coexistența fenomenelor umorale și celulare duce la speculații privind secvențialitatea lor. Complexitatea modificărilor imunologice și multitudinea de celule implicate nu permit însă decît interpretări parțiale, sub cautiunea prudenței. Importanța patogenetică a anticorpilor este dificil de interpretat, de vreme ce ei nu apar în toate cazurile de gastrită cronică, lipsesc de obicei în formele incipiente, superficiale și sînt frecvenți în cele avansate. Se pare totuși că anticorpii nu au rol inițiator în realizarea modificărilor atrofile, dar întrețin autoimunologic persistența leziunilor celulare.

Pe baza rezultatelor obținute pe animalele de experiență, s-a propus următoarea secvență ipotetică a fenomenelor. Momentul inițiator ar fi agresiunea mucoasei gastrice (chi-

mică, termică, medicamentoasă, endo- sau exogenă), prin care se eliberează antigenii gastrici (membrana microsomială și factorul intrinsec). Antigenii vor fi preluați de macrofage, care sensibilizează celulele T, ca elemente ale imunității celulare; subpopulația „*helper*” a celulelor T va transmite stimulul antigenic celulelor B (din mucoasa gastrică, ganglionii limfatici regionali sau alte organe), care declanșează reacția umorală, reprezentată de autoanticorpii ACP și AFI, care vor fi descărcați în singe și suc gastric. Reacția antigen-anticorp (cu fixare de complement) are loc la nivelul celulei parietale și exercită efecte citotoxice, ducînd la eliberarea unor noi fragmente antigenice celulare, care asigură continuarea agresiunii imunologice. Ca răspuns la distrugerea elementelor parietale, *turnover*-ul celular crește, rezultînd hiperregenerarea celulelor mucoide și metaplazia intestinală a mucoasei.

Secvența patogenică ipotetică descrisă mai sus nu precizează mecanismul de dispariție a tuturor elementelor glandulare (celule principale), nu lămurește mecanismul pierderii toleranței imunologice pentru antigenii microsomiali (genetic? dobîndit?) și nici corelațiile dintre cinetica celulară a mucoasei gastrice și fenomenele imunologice. Participarea și rolul diferitelor subpopulații limfocitare T (celule supresoare, *helper* și *killer*) în gastrită cronică este încă necunoscută. Sînt necesare, deci, noi investigații imunologice complexe și minuțioase, pentru a stabili ponderea acestor fenomene în patogenia gastritei cronice.

**Relația gastritei cronice atrofile cu alte boli**

**Gastrita cronică și anemia pernicioasă.** Aceste boli cu mecanisme patogenice diferite au unele caracteris-



tici comune, dar și o serie de diferențe. Astfel, în anemia pernicioasă există întotdeauna atrofia severă a mucoasei gastrice, în timp ce doar 2—10% din bolnavii cu gastrită cronică idiopatică ajung și anemici, datorită secreției excedentare de factor intrinsec. Anemia pernicioasă apare cu o incidență maximă între 45—55 de ani, existând însă și o formă juvenilă, iar incidența maximă a gastritei cronice simple se situează peste 60 de ani. Frecvența anemiei pernicioase este mai mare la femei, iar agregarea familială este mai obișnuită. Anemia pernicioasă se transmite genetic ca un caracter dominant cu penetranță redusă, homozigoții prezentând forma juvenilă a bolii (cu absența congenitală a factorului intrinsec), iar heterozigoții forma adultă, cu intervenția factorilor epigenetici. Agregarea familială a bolii, studiile de grup sanguin și ale antigenelor de histocompatibilitate sugerează însă o posibilitate de transmitere poligenică a anemiei pernicioase. Studiul genetic al gastritei cronice idiopatice nu dispune încă de vreun model ipotetic de transmitere. Anemia pernicioasă provoacă în exclusivitate leziuni ale corpului gastric, antrul păstrându-și structura normală, în timp ce gastrita cronică simplă poate interesa atât fundusul cât și antrul, leziunile fiind lent progresive și cu evoluție parcellară. Fenomenele imunologice sînt mai frecvente în anemia pernicioasă. Asocierea frecventă a ambelor boli cu alte afecțiuni (carcinom gastric, polipoză gastrică, boli tiroidiene, diabet zaharat, boală Addison) este marcată de diferențe în favoarea anemiei pernicioase. Terapia substitutivă cu vitamina B<sub>12</sub> nu modifică tabloul histologic al gastritei atroifice din cadrul anemiei pernicioase.

**Gastrita cronică și carcinomul gastric.** Caracterele histologice ale modificărilor mucoasei gastrice în gastrita atrofică fac ca această boală,

asociată sau nu cu anemia pernicioasă, să fie considerată ca o *stare precanceroasă*, prezența ei constituind un factor de risc pentru dezvoltarea carcinomului gastric. Într-adevăr, studiile histogenetice și de cinetică celulară au demonstrat că adenocarcinomul se dezvoltă preferențial pe terenul gastritei atroifice și în special, în prezența metaplaziei intestinale. După un studiu recent (Meister, cit. 10), modificările displazice și atroifice sînt 100% prezente în cazurile de carcinom gastric avansat, iar un alt studiu (Oehlert, cit. 10) arată că aceste modificări în marea majoritate a cazurilor însoțesc carcinomul încă din stadiile timpurii (3, 10).

**Gastrita cronică și ulcerul gastroduodenal.** Gastrita cronică, cu sau fără metaplazie intestinală, se asociază în procente variabile cu ulcerul gastric benign și ulcerul duodenal. În ulcerul gastric apariția gastritei este frecventă — apropiată de frecvența ei în carcinomul gastric. La 80—90% din bolnavii cu ulcer gastric se pot depista grade diferite de gastrită atrofică, predominînd antral, cu tendință de extindere pe mica curbura și peretele anterior, uneori cu zone de metaplazie intestinală. Ulcerul duodenal este însoțit de asemenea de leziuni atroifice gastrice, incidența acestora variînd în limite largi, diferitele statistici raportînd procente între 46—70% (Elster, Morson, Heilmann, cit. 10). Leziunile predomină în antru și sînt probabil legate de refluxul biliar duodeno-gastric. Este cunoscut că sindromul Zollinger-Ellison, prin hipergastrinemia permanentă, poate induce apariția modificărilor atroifice în stadiile avansate ale bolii.

**Gastrita cronică și diabetul zaharat.** Stomacul bolnavilor cu diabet zaharat se comportă similar celui vagotomizat (Magyar). Secreția gastrică acidă la pentagastrină și histamină este semnificativ scăzută la

bolnavii diabetici față de normal, ca indiciu că hiperglicemia scade sensibilitatea celulelor parietale la acești stimuli. Ulcerul duodenal este mai rar la bolnavii cu diabet decât la populația generală, în schimb, gastrita atrofică este mai frecventă, debutând chiar la diabeticii tineri, la care anemia pernicioasă, manifestă sau latentă, se întâlnește în 10% din cazuri (incidența generală fiind de 2%). Frecvența anticorpilor ACP și AFI la diabetici este de 41—40% după diferite statistici. Alături de tulburările metabolice și imunologice, trebuie luat în considerare rolul vasculopatiei și neuropatiei în producerea modificărilor atrofice gastrice, deși sînt necesare investigații suplimentare în acest sens.

**Gastrita cronică, nefropatiile cronice și insuficiența renală cronică.** Aproximativ 20—25% din bolnavii cu nefropatie cronică și insuficiență renală cronică prezintă modificări gastrice atrofice, indiferent de vîrstă.

Aceste modificări se asociază cu hiposau aclorhidrie și hipergastrinemie, precum și cu valori scăzute ale somatostatinei. Diminuarea funcționalității renale produce hipergastrinemie, deoarece rinichiul este principalul sediu de catabolizare a gastrinei. Modul de inducere a leziunilor gastrice atrofice la nefropați este necunoscut. Tulburările de secreție gastrică pot fi consecința pierderii sensibilității celulelor parietale la diferiți stimuli datorită amoniacului și toxinelor uremice.

Extinderea modificărilor gastrice atrofice, caracterul lor de factor de risc în carcinogeneza gastrică, complexitatea patogenetică a leziunilor, cu implicarea mecanismelor de autoîntreținere, dar mai ales numeroasele lacune în conturarea cadrului etiologic, patogenetic și imunologic, fac ca gastrita cronică să constituie un domeniu extrem de important al gastroenterologiei și totodată un câmp larg pentru viitoare investigații.

### Bibliografie selectivă

1. BARTA I. — *Klinikai citopatológia*, Medicina, Budapesta, 1979, p. 169—190.
2. CHANARIN I. — The Stomach in Allergic Diseases. In: „Clinical Aspects of Immunology” (sub red. Gell P. G. H. — Coombs R. A. A.), Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1976, 1429—1441.
3. JOHANSEN A. A. — Early Gastric Cancer. In: „Pathology of Gastrointestinal Tract. Current Topics in Pathology” (sub red. Morson B. C.), Springer Berlin, 1976, p. 1—49.
4. FODOR O. — *Medicina internă*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1973, vol. II.
5. FOX S., BEHAR J. — *Clin. Gastroent.*, 1979, 8, 37—52.
6. GLASS G. B. J. — Progress in Gastroenterology, Grune & Stratton, New York, 1977, p. 53—92.
7. HUMMEL S., BERGMAN M. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1979, 34, 24, 1110—1112.
8. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinal Physiologie*, Gerhard Witzarock, Baden-Baden, 1976.
9. LARSSON L. J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, suppl. 53, 1—8.
10. MEISTER H. și colab. — *Path. Res. Pract.*, 1979, 164, 259—269.
11. MOONEY P. A. și colab. — *Digestion*, 1978, 18, 6—15.
12. MORSON B. C., DAWSON I. M. P. — *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific Publ., Londra, 1972.
13. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
14. SLAOUI H., ANDRE C., DECHAVENUE M., TOLOT F. — *Digestion*, 1979, 19, 131—133.
15. SLEISINGER M., FORDTRAN J. S. — *Gastrointestinal Disease*, ed a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978.
16. VARIS K., HIAMOKI T. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 129—139.
17. WALSH J. H. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, 90, 5, 817—828.
18. WILLARDELL F. — Chronic Gastritis. In: „Gastroenterology” (sub red. Bockus H. L.), vol. I, 1974, p. 527—561, W. B. Saunders & Co., Philadelphia.



19. WOLFF G. — Chronic Gastritis, The X<sup>th</sup> International Congress of Gastroenterology, Budapesta, 1976.  
20. WRIGHT R. — Gastrointestinal Disorders. In: „Medical Immunology“ (sub

red. Irvine J.), Tevoit Scientific Publ. 1979, p. 164—180.

21. WYE-PAH-FUNG, PAPADIMITRIOU J. M., WETZ L. — Amer. J. Gastroent., 1979, 71, 269—279.

## Fiziopatologia ulcerelor gastro-duodenale

Ulcerul gastro-duodenal este un exemplu al unei boli despre care se știe foarte puțin față de răspîndirea largă a ei, singurul lucru precis cunoscut — și aceasta încă de la începutul secolului prin afirmația lui Schwartz — fiind că prezența secreției acido-peptice este o condiție *sine qua non* a ulcerogenezei (24, 34, 35, 36). Rarele abateri de la dictonul „no acid — no ulcer“ sînt reprezentate de apariția ulcerului gastric benign pe fondul unei anemii pernicioase și absența ulcerăției în unele cazuri de sindrom Zollinger-Ellison cu hipersecreție gastrică monstruoasă (21). În general se poate spune că șansa de a face ulcer gastric sau duodenal în cursul vieții este cu atît mai mare cu cît secreția acidă este mai mare. Rolul primordial al secreției clorhidrice este demonstrat și de faptul că terapia este cu atît mai eficientă, cu cît scade mai pronunțat aciditatea (34).

Mucoasa gastrică normală, datorită structurii morfofuncționale, este mai rezistentă față de agresiunea clorhidro-peptică decît mucoasa duodenală. Totuși, tendința naturală este ca ulcerul duodenal să se asocieze cu valori crescute, iar ulcerul gastric cu valori scăzute ale secreției acide (21, 24, 34, 35), ceea ce denotă și participarea factorilor de rezistență în ulcerogeneză. Tulburările funcționale, secretorii și motorii — deși înfruntă dificultăți metodologice — sînt relativ bine studiate. Totuși, pînă în prezent nu s-a reușit elaborarea unei concepții patogenetice care

să explice satisfăcător apariția ulcerului gastric sub toate aspectele.

Principală cauză a controverselor este heterogenitatea genetică și etiologică a ulcerului gastric și duodenal. Astfel după aproape 150 de ani de la recunoașterea bolii, întrebarea dacă ulcerul gastric și duodenal sînt boli diferite sau manifestări, cu localizare deosebită, a unei singure boli nu a primit încă un răspuns satisfăcător, deoarece atît asemănările, cît și deosebirile dintre ulcerul gastric și cel duodenal sînt numeroase. (21, 24, 38). Separarea patogenetică a ulcerului gastric de cel duodenal folosind pilorul ca linie convențională este arbitrară, deoarece distribuția topografică a ulcerelor este continuă de-a lungul micii curburii pînă la nivelul porțiunii postbulbare, existînd o bandă continuă a mucoasei de-a lungul căreia se localizează marea majoritate a ulcerelor. (24). Orificiul piloric nu desparte stomacul de duoden decît anatomic, întrucît din punct de vedere histologic, joncțiunea diferitelor tipuri de mucoasă se localizează la limita dintre antrul și corpul gastric, iar mucoasa duodenală se extinde deseori cîțiva cm proximal de pilor. Sediul ulcerului este condiționat de extinderea ariei oxintice în ambele cazuri, în sensul că ulcerul gastric localizat fundic corespunde unei arii oxintice restrînse, cu secreție clorhidrică scăzută, iar ulcerul localizat antral și cel duodenal corespund extinderii ariei oxintice caudal și se asociază cu creșterea secreției acide (24). Modificările de tip in-

flamator — gastrita, respectiv, duodenita — se pot identifica în ambele cazuri (12, 16, 17, 22, 40). Deși epidemiologic ulcerul gastric și duodenal au incidență diferită și interesează populația la vârste diferite, patogenetic ambele corespund dictonului „no acid — no ulcer”, iar terapeutic, majoritatea tratamentelor medicale și chirurgicale (inhibitorii receptorilor  $H_2$ , inhibitorii anhidrazei carbonice, vagotomia, gastrectomia parțială) au o eficiență comparabilă (3, 14, 24, 26, 31, 34, 41). Admițând existența unor diferențe condiționate genetic, morfologic și prin factorii de mediu, adepții continuității bolii ulceroceroase afirmă că patogenia unui ulcer gastric localizat fundic sau juxta-cardial este diferită de cea a unui ulcer duodenal sau postbulbar, iar patogenia ulcerului gastric antral și prepiloric este înrudită cu cea a ulcerului duodenal, ori 64% a ulcerelor gastrice se localizează în această regiune (24).

Diferențele epidemiologice și genetice dintre ulcerul gastric și duodenal sînt mai bine conturate în urma investigațiilor populaționale, genetice și clinice. Rotter într-un recent articol (38) afirmă că este ușor de acceptat că ulcerul gastric și ulcerul duodenal reprezintă aceeași boală, pentru că același lucru se poate spune și despre anemii sau ictere. Dacă ne mulțumim cu un diagnostic de sindrom clinic — ori tabloul clinic, evoluția și chiar și complicațiile ulcerului gastric se suprapun în multe cazuri cu cele ale ulcerului duodenal — putem accepta că ulcerul gastric și duodenal sînt boli identice cu localizare diferită. Cercetarea factorilor genetici și epidemiologici, arată însă că ulcerul gastric și cel duodenal sînt boli cu heterogenitate genetică și patogenetică a căror expresie finală este leziunea ulceroasă.

Diferențele dintre ulcerul gastric și cel duodenal se pot sistematiza în felul următor:

a) Epidemiologic, ulcerul duodenal este mai frecvent decît cel gastric și se instalează la o vîrstă mai tină; proporția dintre bărbați și femei cu ulcer duodenal și ulcer gastric este diferită (4/1, respectiv, 2/1); complicațiile sînt mai frecvente în cazul ulcerului duodenal.

b) Genetic, segregarea ulcerului gastric este diferită de a ulcerului duodenal. Ulcerul duodenal se asociază frecvent cu grupa sanguină O(I), în timp ce ulcerul gastric nu prezintă această asociere; ulcerul gastric combinat cu cel duodenal se asociază de asemenea frecvent cu grupa O(I).

c) Fiziologic, ulcerul duodenal evoluează în medie cu valori crescute ale secreției acide, în timp ce ulcerul gastric se asociază cu valori normale sau scăzute ale HCl;

d) Variabilitate etnică: ulcerul duodenal este mai frecvent în Europa, ulcerul gastric mai frecvent în Japonia;

e) Corelația gastrină-secreție acidă, pozitivă în cazul ulcerului duodenal și al ulcerului gastric asociat cu ulcerul duodenal, și inversă în cazul ulcerului gastric solitar.

f) Prezența markerilor genetici subclinici este caracteristică ulcerului duodenal (hiperpepsinogenemia I).

g) Evacuarea gastrică este, în general, accelerată în ulcerul duodenal și încetinită în ulcerul gastric (19, 38, 42).

Argumentele ce vin în sprijinul heterogenității ulcerului gastric și duodenal — deși mai este mult pînă la înțelegerea lor aprofundată — par mai convingătoare și de aceea este preferabil ca patogenia ulcerului gastric să fie prezentată separat de cea a ulcerului duodenal (35, 34, 43, 45).



## Etiopatogenia ulcerului gastric

### Considerente morfopatologice

Studiile radiologice, endoscopice, necropsice și histologice au permis identificarea unor particularități privind localizarea ulcerului gastric și corelația cu unele modificări histologice. Astfel, aceste studii au confirmat că majoritatea ulcerelor gastrice (60—75%) se localizează la nivelul curburii mici (24, 34, 35, 36). Cauza acestei localizări predilecte nu se cunoaște, dar se pare că este legată de structura și poziția straturilor musculare (34, 47). Datele endoscopice atestă că 3—4% din ulcere sînt situate juxtacardial, 15—25% în regiunea fundică și restul în regiunea antropilorică. Studiind dispoziția ulcerelor gastrice de-a lungul micii curburii se poate lesne constata aglomerarea acestora la nivelul antrului, unde histologic este localizată joncțiunea mucoasei antrale cu cea oxintică. Acest lucru l-a determinat pe Johnson (22) să clasifice ulcerele gastrice în 3 categorii:

— Tipul I este caracterizat prin localizarea fundică a ulcerului, joncțiunea mucoasei antrale cu aria oxintică deplasată proximal, masa celulelor parietale redusă, iar secreția gastrică scăzută față de valorile normale (22, 24, 30). Se asociază frecvent cu leziuni de tip gastritic, mai mult sau mai puțin extinse și reflux duodeno-gastric, ce pare să dețină, alături de tulburările de motilitate, rolul principal în apariția acestor ulcere. Duodenul este normal din punct de vedere endoscopic și histologic (30).

— Tipul II este localizat tot la nivelul regiunii fundice, evoluează cu valori supranormale ale secreției acide și se asociază frecvent cu ulcerul duodenal sau piloric (22, 30).

— Tipul III se localizează antral și este caracterizat prin creșterea ma-

sei celulelor parietale, secreție acidă normală sau crescută, deplasare distală a joncțiunii mucoasei oxintice cu cea antrală. Gradul și extinderea modificărilor gastritice sînt reduse, modificările inflamatorii apar însă la nivelul porțiunii piloro-duodenale.

Din punct de vedere histologic, ulcerul gastric se caracterizează printr-o leziune a mucoasei de diferite dimensiuni și forme, microscopic avînd 4 zone: zona de exudație, de mucoasă fibrinoidă, de granulație și de fibroză (34, 35). Asocierea dintre apariția ulcerului gastric și gastrita cronică este astăzi foarte bine documentată (6, 7, 12, 16, 17, 21, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 40), prezența modificărilor inflamatorii nu este însă o particularitate a ulcerului gastric, deoarece ele se găsesc, sub aspectul de duodenită sau de gastroduodenită și în ulcerul duodenal (16, 24). Semnificația patogenetică a asocierii gastritei cronice cu ulcerul gastric este neclară, pentru că nu se știe dacă gastrita cronică precede ulcerul gastric, este componenta tabloului histologic și patogenetic al bolii, sau este consecința ulcerului (16, 17).

Studiile endoscopice sînt singurele ce pot permite evaluarea corectă a acestor leziuni și urmărirea evoluției lor în timp, dar intervalul trecut de la introducerea fibroscopiei moderne nu a permis încă stabilirea unor corelații precise pe un mare număr de cazuri și pe perioade suficient de îndelungate. Modificările gastritice, condiționate mai ales de consumul de droguri antiinflamatorii, apar în 60—85% din cazurile de ulcer gastric (16), fiind însă raportate și asocieri de 100% (28). Distribuția acestor modificări este predominant antrală, cu tendința exprimată a progresiunii proximale (17, 28, 40). Unele studii sugerează că gastrita cronică premerge apariția ulce-

rului gastric, iar altele că leziunea ulcerosă este primară. Persistența gastritei și chiar extinderea ei după vindecarea ulcerului gastric ar argumenta totuși că gastrita este leziunea primară, pe fondul căreia apare ulcerul. Gastrita se poate limita în zona periulceroasă sau poate fi extinsă. Apariția gastritei la nivelul antrului este comună, dar elementele endocrine secretoare de gastrină sînt protejate, de aceea gastrina este nemodificată sau chiar crescută în ulcerul gastric (21).

Ciclul evolutiv al ulcerului gastric parcurge 3 etape, ce se pot distinge endoscopic:

- ulcerul gastric activ, în care leziunea ulcerosă este înconjurată de un exrimat halou congestiv,

- ulcerul în reparație, cînd suprafața ulceratei se reduce progresiv dinspre periferie spre centru, iar congestia se limitează treptat,

- ulcerul în cicatrizare, cînd ulcerul se acoperă progresiv cu un epiteliu mai mult sau mai puțin displazic din punct de vedere histologic (25).

Dinamica acestui ciclu evolutiv este în funcție de localizarea, dimensiunile și forma ulcerului. Corelația temporală dintre modificările secreției și motilității gastrice și ciclul evolutiv al ulcerului, perioadele de activitate (aparitia, respectiv, recurența) ulcerului gastric sînt puțin cunoscute, deoarece determinarea consecutivă a acestor parametri cu cîteva zile înainte, respectiv după dispariția spontană sau terapeutică a ulcerului, sînt doar ocazionale (13).

## Tulburările funcționale în ulcerul gastric

### Secreția gastrică acidă în ulcerul gastric

Secreția gastrică acidă în ulcerul gastric prezintă în general valori

medii scăzute față de valorile medii normale, atît ale secreției bazale cît și ale celei stimulate cu pentagastrină sau histamină, (34, 35, 36), deși suprapunerea valorică a acestor loturi este considerabilă. Din acest motiv, valoarea diagnostică a determinării secreției gastrice bazale și stimulate în ulcerul gastric este limitată. Adoptînd clasificarea lui Johnson (22), menționată anterior, reiese că ulcerele gastrice localizate la nivelul corpului gastric au tendința să evolueze cu valori secretorii scăzute, iar cele localizate antral, prepiloric, cu valori normale sau crescute, asemănătoare celor din ulcerul duodenal. Scăderea secreției gastrice acide, în cazul ulcerului cu localizare fundică, se datorează probabil reducerii masei celulelor parietale în urma modificărilor gastritice frecvent asociate cu ulcerul gastric fundic și este mai extinsă decît în ulcerele antrale. Retrodifuziunea  $H^+$ , în consens cu concepția lui Davenport (8, 9) privind alterarea barierei mucoasei, poate reprezenta o altă cauză a scăderii valorilor clorhidrice, deși nu explică în totalitate scăderea secreției gastrice acide (10, 21). Miller evidențiază recent la bolnavii cu ulcer gastric de tip I scăderea răspunsului secretor postprandial (30). Contribuția relativă a hiposecreției și a retrodifuziunii în diferitele faze ale secreției gastrice (secreția bazală, respectiv, postalimentară) este lacunar cunoscută. Se pare că retrodifuziunea este mai intensă dacă secreția acidă este scăzută, dar aceste date au fost obținute *in vitro* (1, 30).

Rațiunea primară a determinării secreției gastrice acide este stabilirea caracterului histologic al ulcerului gastric, întrucît se cunoaște că aclorhidria histamino- sau pentagastrinorefractară este revelatoare pentru cancerul gastric, care evoluează în 20—25% din cazuri cu aclorhidrie, în timp ce în ulcerul gastric benign



apariția aclorhidriei este excepțională. Se consideră că și în aceste cazuri, lipsa secreției clorhidrice se datorează retrodifuziunii, fiind deci aparentă și nu reală (35, 36).

Indiferent de nivelul secreției clorhidrice, prezența acidității este dezeratul primordial al ulcerogenezei, ulcerul gastric nu se produce în lipsa secreției de HCl, dovadă fiind absența ulcerului gastric în cazurile de anemie pernicioasă.

### **Secreția de pepsinogen în ulcerul gastric**

Secreția de pepsinogen în ulcerul gastric a fost mai puțin studiată, datorită probabil faptului că din cuplul acido-peptic, rolul primordial se acordă acidului clorhidric, deoarece pepsinogenii nu se activează decât în prezența unui pH scăzut. Curba secreției bazale și stimulate de pepsinogen urmează în linii mari pe cea a secreției clorhidrice. În ulcerul gastric care evoluează cu secreție de HCl scăzută, răspunsul bazal și postprandial, precum și cel stimulat al HCl și pepsinogenilor, este proporțional scăzut (30). Pepsinogenii reprezintă un grup heterogen de enzime proteolitice, s-a studiat rolul diferitelor fracțiuni ale celor 2 clase principale, evidențiindu-se că la o parte din bolnavii cu ulcer duodenal secreția de pepsinogen I și nivelul circulant al acestei fracțiuni sunt crescute, în timp ce în sucul gastric și singele bolnavilor cu ulcer gastric această fracțiune prezintă un nivel normal (42, 43, 48). Hiperpepsinogenemia I, prezentă la 50% din bolnavii cu ulcer duodenal, este un caracter transmis genetic, autosomal dominant, reprezentând un marker subclinic genetic al ulcerului gastric (42), Taylor (cit. 48) evidențiază însă că 78% din bolnavii cu ulcer gastric prezintă un răspuns post-alimentar crescut al pepsinogenului I gastric, fără modificarea nivelului

sanguin al fracțiunii. Fumătorii cu ulcer gastric prezintă valori crescute ale pepsinogenului I față de ulcerosi nefumători. Dintre toate fracțiunile de pepsinogen, fracțiunea 1 reprezintă peste 50% din cantitatea totală eliberată prin stimularea alimentară sau prin histamină și/sau pentagastrină. Faptul că pepsinogenul 1, modificat cantitativ sau calitativ, contribuie la producerea ulcerului, este controversat. Studii efectuate pe animale au demonstrat că adăugarea pepsinei la HCl crește ulcerogenicitatea mucoasei duodeno-jejunale, la om însă rolul patogenic al pepsinogenilor în ulcerul gastric este insuficient argumentat (48).

### **Secreția de factor intrinsec în ulcerul gastric**

Secreția de factor intrinsec în ulcerul gastric urmează modificările secreției de HCl. Asocierea dintre ulcerul gastric și gastrita cronică atrofică, menționată anterior, este caracterizată și prin scăderea progresivă a eliberării de F.I. Producerea de F.I. fiind însă excedentară necesarului pentru absorbția vitaminei B<sub>12</sub>, modificările megaloblastice lipsesc în cursul ulcerului gastric. Spectrul și incidența fenomenelor imunologice ce însoțesc gastrita cronică nu sunt influențate de prezența ulcerului gastric (40).

### **Secreția de mucus în ulcerul gastric**

Secreția de mucus în ulcerul gastric este modificată cantitativ și calitativ. Principalii constituenți ai mucusului gastric sunt glicoproteinele, mucopolizaharidele și substanțele de grup sanguin, (a se vedea „Compoziția și mecanismele de secreție ale sucului gastric”). Stratul de mucus formează o barieră fizică și chimică ce trebuie diferențiată de bariera bio-

chimică a mucoasei, constituită din membrana apicală a celulelor mucoase superficiale și joncțiunile intercelulare (8, 9). Funcția principală a mucusului este lubrifierea mucoasei și protecția împotriva agenților iritanți; mucusul gastric nu reprezintă un impediment în calea transportului de apă și electroliți prin mucoasă (18).

Analiza fracționată a componentelor mucusului gastric a evidențiat la bolnavii cu ulcer gastric scăderea cantității totale de mucosubstanțe, scăderea acidului neuraminic și creșterea hexozaminelor (15). Aceste modificări sînt mai cu seamă exprimate în cazul ulcerelor gastrice hepatogene (15, 46). Aspirina și drogurile antiinflamatorii nesteroidice determină scăderea hexozaminelor și a acidului neuraminic. Acesta din urmă are funcții multiple: crește adezivitatea mucusului, scade retrodifuziunea  $H^+$ , scade activitatea enzimelor proteolitice, fiind componenta protectoare principală a mucusului gastric (15). Disfuncția mucusului, ca expresie a scăderii rezistenței mucoasei față de agresiunea clorhidropeptică, este însă mult mai complexă și deocamdată doar parțial cunoscută.

În ultimul timp, s-a studiat intens rolul unor prostaglandine în secreția de mucus (32, 37), prostaglandinele naturale  $E_1$  și  $E_2$ , alături de efectul lor antisecretor, mărind sinteza mucusului gastric și în special a glicoproteinelor (fucoza și acidul sialic) (32). Efectul citoprotector al prostaglandinelor s-a demonstrat experimental prin prevenirea eroziunilor gastrice produse de drogurile antiinflamatorii nesteroidice (aspirina, indometacina, fenilbutazona etc.), substanțe care prin inhibiția ciclooxigenazei scad producția endogenă de prostaglandine și, implicit, sinteza mucusului gastric. Asocierea consumului masiv de astfel de medicamente cu ulcerul gastric este con-

troversată, întrucît studiul controlat al acestor asocieri este dificil de efectuat. Se pare totuși că dintre aceste medicamente, consumul cronic și masiv de aspirină se asociază în mod cert cu ulcerul gastric, deși frecvența acestei asocieri este redusă față de numărul enorm al bolnavilor consumatori de aspirină (la 100 000 persoane consumatoare de aspirină, apar 10 ulcere gastrice) (7). Efectul altor substanțe antiinflamatorii (fenilbutazona, indometacina) este mai puțin cunoscut și mai ales dovedit; prevalența ulcerului gastric la bolnavii cu artrită reumatoidă tratați cronic cu aceste droguri este variabilă, unii găsind o incidență mai mare, alții egală cu cea a populației generale. Mult mai frecvente sînt însă fenomenele dispeptice nesistemizate, greșit interpretate ca ulcer gastric în absența unor studii endoscopice. Spre deosebire de ulcerul gastric comun, ulcerul gastric asociat cu consumul de aspirină apare aproape întotdeauna în aria antrală, dar nu este însoțit de regulă de gastrită, în timp ce ulcerul gastric comun este asociat cu gastrita cronică, avînd severitate și extindere variabilă — uneori cuprinzînd 80% din suprafața stomacului —, leziunea ulceroasă aflîndu-se la limita dintre aria oxintică și zona de gastrită (19). Faptul că toate aceste substanțe inhibează sinteza de prostaglandine oferă o ipoteză plauzibilă privind patogenia acestor forme de ulcere, în schimb, nu se cunoaște dacă în ulcerul gastric comun, neasociat cu consumul de antiinflamatorii, există vreo deficiență endogenă a metabolismului prostaglandinelor. Deși rolul protector al prostaglandinelor față de leziunile medicamentoase a fost demonstrat pe animale și om, valoarea clinică terapeutică în ulcerul gastric a PG rămîne de verificat (37).



## Gastrinemia serică

Gastrinemia serică bazală și postprandială la bolnavii cu ulcer gastric este de obicei crescută, ca expresie a scăderii secreției gastrice acide și, deci, a inhibiției eliberării gastrinei produsă printr-un mecanism de *feedback* de către HCl. Creșterea gastrinemiei se produce pe seama formei moleculare G 34. Bolnavii cu ulcer gastric localizat fundic se diferențiază de cei cu ulcerul localizat antral sau prepiloric prin faptul că la primii relația dintre secreția gastrică stimulată cu penta-gastrină și răspunsul postprandial integrat al gastrinemiei este inversă, în timp ce în ulcerul antral, precum și în cel asociat cu ulcer duodenal, paralelismul dintre răspunsul secretor acid și gastrinemie este evident. Această diferență este încă o dovadă că patogenia ulcerului gastric simplu este diferită de cea a ulcerului gastric asociat cu ulcer duodenal (49).

## Motricitatea gastrică în ulcerul gastric

Motricitatea gastrică în ulcerul gastric prezintă modificări inconstante, iar rezultatele obținute de diferiți autori sînt controversate. O parte din bolnavi nu au tulburări motorii nici în ceea ce privește activitatea electrică a musculaturii gastrice și nici în privința activității contractile, evacuarea gastrică fiind normală (24, 9, 30). Altă parte din bolnavi prezintă tulburări de motricitate: ulcerele gastrice localizate fundic, asociate cu gastrite cronice și hipergastrinemie, prezintă reducerea activității electrice miogene și evacuarea gastrică întîrziată, probabil ca o consecință a hipergastrinemiei (24). La bolnavii cu tipul I de ulcer gastric, Miller a evidențiat recent 3 categorii de disfuncții:

evacuare întîrziată a solidelor, hiposecreție acidă și creșterea concentrației de acizi biliari (30). Studiind evacuarea postprandială de lichide și solide, autorul evidențiază că, în timp ce evacuarea lichidelor este normală, evacuarea solidelor este întîrziată, denotînd existența unei disfuncții antrale. Studiul morfometric al regiunii antropilorice la unii bolnavi cu ulcer gastric arată prezența ariilor de hipertrofie musculară (30). Sincronizarea acestor modificări cu activitatea motorie interdigestivă și integrarea lor în funcția gastrică globală nu este cunoscută. Ca și în cazul modificărilor secretorii, este dificil de apreciat dacă tulburările de evacuare preced apariția ulcerului sau sînt consecința acestuia. Faptul că evacuarea gastrică este încetinită la bolnavii cu gastrită atrofică ar fi un argument în favoarea rolului patogenetic al evacuării întîrziate. Cauza tulburărilor de evacuare nu se cunoaște (scăderea secreției gastrice acide ce antrenează hipergastrinemia, disfuncția sistemului nervos autonom?). Conform unor date tulburările de evacuare regresează după vindecarea ulcerului (30), ceea ce ar pleda pentru caracterul lor secundar, mai ales în ulcerele antrale, unde prezența ulcerăției interferează fizic cu funcția contractilă antrală.

Primare sau secundare, tulburările de evacuare, asociate cu hiposecreție acidă și reflux biliar, joacă un potențial rol patogenetic în apariția ulcerului gastric, condiționînd totodată evoluția lui spontană sau terapeutică.

## Refluxul duodeno-gastric în ulcerul gastric

Refluxul duodeno-gastric nu este o particularitate a ulcerului gastric, deoarece apare și în condiții nor-

male și la bolnavii cu ulcer duodenal și mai ales, la cei cu stomac operat. Prezența refluxului duodeno-gastric poate fi demonstrată prin urmărirea radiologică a substanței baritate injectată direct în duoden, sau prin utilizarea unor markeri co-

30, 33). Refluxul augmentat al acizilor biliari s-a demonstrat recent prin utilizarea acizilor biliari marcați radioactiv (43). Corelația dintre concentrația de acizi biliari și extinderea și severitatea gastritei, cronice atrofice este pozitivă (33, 40, 47).

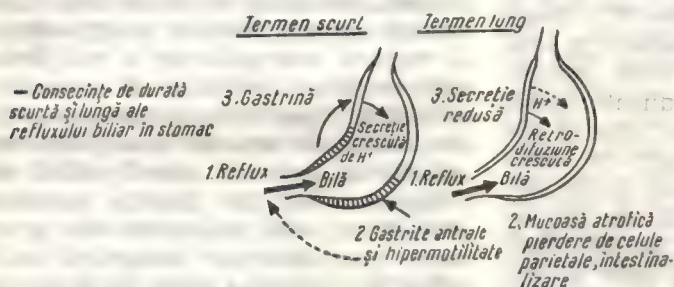


Fig. 88 — Consecințele gastrice ale refluxului conținutului duodenal de durată scurtă sau lungă.

lorati sau radioactivi (21, 29, 43). Determinat prin aceste studii, refluxul biliar este prezent la bolnavii cu ulcer gastric în proporții mult mai mari față de persoanele normale, iar în majoritatea cazurilor, este excedentar cantitativ față de valorile găsite la persoane sănătoase (fig. 88). Refluxul biliar este considerat un factor patogenetic comun în ulcerul gastric și ulcerul duodenal; de altfel, el coexistă de 20 de ori mai frecvent decât ar fi de așteptat după calculele statistice (48). Efectul nociv al conținutului alcalin duodenal asupra mucoasei gastrice a fost confirmat la animale și la om (21, 35, 36, 48). Refluxul duodeno-gastric este prezent atât în perioada interdigestivă cât și postprandial la bolnavii cu ulcer gastric (30).

Componentii conținutului duodenal cu rol patogenetic în alterarea rezistenței mucoasei gastrice sînt acizii biliari și lizolecitina; rolul fermentilor pancreatici este nedovedit. O serie de studii au demonstrat că sucii gastrici ai bolnavilor cu ulcer gastric conțin cantități de acizi biliari și lizolecitină crescute față de cele găsite la persoane sănătoase (21,

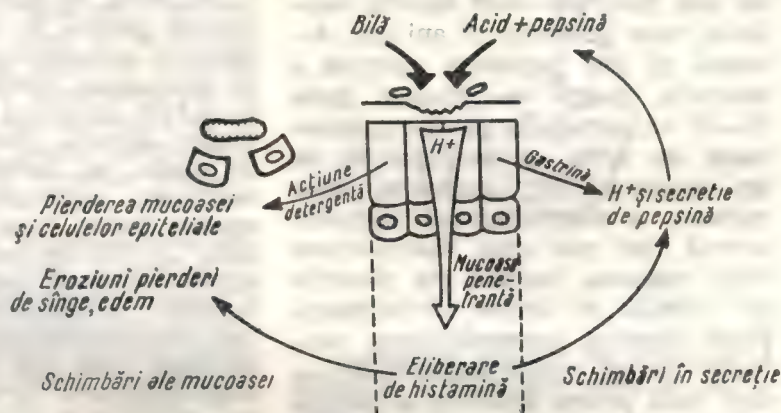
Mecanismele prin care acționează acizii biliari și lizolecitina sînt multiple (fig. 89). Acizii biliari au efect detergent și pot altera structura stratului de mucus gastric, expunînd mucoasa la substanțe sau medicamente cu rol iritativ, favorizînd de exemplu acțiunea aspirinei asupra mucoasei. Lizolecitinei i se atribuie un efect direct citotoxic asupra epitelului gastric. Atît acizii biliari cît și lizolecitina alterează bariera biochimică a mucoasei, rupînd integritatea membranei apicale și a joncțiunilor intercelulare, ducînd la desquamarea celulelor superficiale mucoase, apariția eroziunilor, creșterea permeabilității cu edem al mucoasei, pierderea de proteine prin mucoasă și hemoragii. Rezultatul acestor alterări este retrodifuziunea  $H^+$  și pierderea de  $Na^+$  în lumen, așa cum a postulat Davenport (8). Retrodifuziunea este un proces ce apare și în condiții fiziologice. Alterările mucoasei cresc în intensitate paralel cu creșterea secreției clorhidrice, severitatea lor fiind dependentă de nivelul secreției acide și gradul refluxului biliar. Experimental se poate demonstra că la bolna-



vii cu ulcer gastric, pierderea HCl instilat este excedentară față de valorile găsite la sănătoși și la bolnavii cu ulcer duodenal (33). Retrodifuziunea este mai intensă la nivelul mucoasei antrale decât în aria oxintică, ceea ce explică în parte

dar există câteva argumente care nu susțin participarea refluxului în patogenia ulcerului gastric. Astfel, după gastrectomie parțială, refluxul gastric este constant și abundent, ducând într-un interval variabil de la intervenție la gastrita bontului,

Fig. 89 — Consecințele refluxului biliar asupra mucoasei gastrice



aglomerarea ulcerelor la acest nivel. Refluxul duodenal poate afecta secreția gastrică fără să intereseze numărul celulelor parietale. În condiții experimentale, refluxul duodenal produce hipersecreție acidă și răspuns gastrinic postprandial prelungit (47). Mecanismul probabil prin care refluxul alcalin produce hipersecreție acidă este suprimarea unui mecanism inhibitor necompetitiv, rolul posibil revenind somatostatinei, localizată în celulele D antrale. Somatostatina suprimă eliberarea gastrinei, probabil prin efect paracrin, și scade sensibilitatea celulelor parietale la gastrină. Eliberarea somatostatinei este însă suprimată în condițiile refluxului alcalin (47), ducând astfel la creșterea gastriniei și hipersecreție acidă. În cazul în care gastrita cronică este extinsă, hipersecreția acidă este inaparentă datorită retrodifuziunii.

Rolul refluxului duodenal în producerea leziunilor inflamatorii-atrofice ale mucoasei este bine dovedit,

totuși, ulcerul gastric recurential este o raritate. Colestiramina, rășină schimbătoare de ioni care captează acizii biliari, este ineficientă în tratamentul ulcerului gastric (21). Din aceste motive, unii autori consideră că rolul patogenetic al refluxului duodenal în ulcerul gastric nu este pe deplin dovedit (21, 43).

Frecvența ulcerului este de 2 ori mai mare la fumători decât la nefumători, deși nicotina nu crește secreția acidă. Au fost propuse o serie de mecanisme pentru a explica efectul nicotinei, dintre care mai importante sînt reducerea secreției de bicarbonat pancreatic și creșterea refluxului duodeno-gastric (5, 21), acest ultim efect datorindu-se probabil relaxării sfincterului piloric. Totuși acest lucru nu înseamnă că fumatul duce nemijlocit la ulcer, mai ales că nici rolul patogenetic al refluxului nu este dovedit fără rezerve, iar renunțarea la fumat nu afectează durata și nici rata vindecării ulcerului gastric (21).

## Microcirculația gastrică

Participarea factorului vascular în patogenia ulcerului a fost presupusă încă în urmă cu 100 de ani (4). Studiile epidemiologice au arătat că ulcerul gastric apare, în medie, la vârste mai înaintate decât ulcerul duodenal, care apare cu 10 ani mai devreme (4, 19). Incidența maximă a ulcerului gastric se situează între 50—65 ani, vârste la care se aglomerează de altfel și modificările de tip aterosclerotic. Anatomic, mica curbură a stomacului și regiunea antrală sînt mai slab vascularizate decât regiunea fundică (4). Studiile pe animale au arătat că ischemia poate favoriza permeabilitatea mucoasei pentru retrodifuziunea  $H^+$  — deși acest proces apare și în absența modificărilor vasculare. Reglarea microcirculației gastrice este complexă, aflîndu-se sub controlul sistemului nervos autonom și al mediatorilor chimici, precum și al altor substanțe biologice active (prostaglandine). Capilarele mucoasei gastrice dispun de receptori de tip  $H_1$  și  $H_2$ , iar unele prostaglandine, alături de efectul antisecretor și citoprotector, produc și vasodilatație (27, 37). Interacțiunea dintre reglarea microcirculației metabolismul celular endotelial și transportul de ioni prin mucoasa gastrică este neclară. Datele acumulate pînă în prezent, deși interesante teoretic, nu permit elucidarea mecanismelor complexe prin care modificările vasculare favorizează apariția ulcerului gastric. Asocierea însă a prezenței ulcerului gastric cu modificările histologice ale circulației gastrice de tip aterosclerotic sau vasculitic indică intervenția acestui factor în patogenia ulcerului gastric.

## Concepții patogenetice

După cum reiese din cele expuse anterior, tulburările funcționale care însoțesc ulcerul gastric sînt multiple. Cu toate acestea nu se poate susține despre nici una dintre aceste tulburări că ar reprezenta cauza ulcerului gastric, în patogenia acestei afecțiuni acționînd probabil mai multe mecanisme. Apariția ulcerului este de fapt rezultatul interacțiunii factorilor agresivi clorhidro-peptici și de mediu cu rezistența alterată a mucoasei, participarea relativă a acestor factori fiind însă controversată. Cu 120 de ani în urmă, Virchow a susținut importanța scăderii factorilor de apărare a mucoasei, în timp ce Gunzburg a accentuat rolul secreției acide (6). Deși de atunci s-au elaborat o serie de teorii care intenționează să explice patogenia ulcerului gastric, nu se poate afirma nici astăzi că există o teorie care să explice toate aspectele patogenetice. În cele ce urmează, vom trece în revistă principalele teorii patogenetice privind formarea ulcerului gastric.

### Teoria hiperacidității (Cruveilhier, 1840)

Este bine cunoscut faptul că bolnavii cu ulcer gastric au secreția gastrică acidă normală sau scăzută, iar cazurile cu hiperaciditate sînt rare, asociate cu unele ulcere localizate antral (6, 22, 34, 35, 36). Deși aciditatea nu este o cauză principală a ulcerului gastric, prezența ei în producerea ulcerăției este obligatorie. Elementele care vin în sprijinul rolului patogenetic al acidității sînt următoarele:

a) Secreția gastrică acidă este prezentă la toți bolnavii cu ulcer gastric și variază de la un debit stimulat de HCl sub 5 mEq/h pînă la 45 mEq/h



(6). Aclorhidria este incompatibilă cu prezența ulcerului gastric benign (21).

b) Dintre cele 3 tipuri de ulcere gastrice (clasificarea Johnson) (22), cel combinat cu ulcer duodenal evoluează cu hipersecreție acidă, cel piloric are valori mai reduse, iar cel fundic prezintă secreția acidă cea mai scăzută. Se pare deci că aciditatea joacă un rol mai mare în apariția ulcerelor gastrice antro-pilorice și cele asociate cu ulcer duodenal, iar în apariția ulcerului gastric fundic, factorii de rezistență intervin preponderent.

c) Toate aceste considerații se referă la populația albă europeană și americană. La chinezi, ulcerul gastric fundic este acompaniat de hipersecreție acidă (6), oferind un exemplu de coexistență a factorului agresiv cu deficiența rezistenței mucoasei.

d) Staza antrală, descrisă de Dragstaedt, intervine în menținerea secreției gastrice acide prin mecanisme ce vor fi descrise mai departe.

e) Teoretic se poate accepta că hiposecreția, care apare la o parte a bolnavilor cu ulcer gastric, este aparentă și rezultă din retrodifuziunea  $H^+$  datorită alterării barierei mucoasei gastrice (6, 8).

#### Teoria stazei antrale (Dragstedt, 1956)

Potrivit acestei teorii, ulcerul gastric apare printr-o succesiune de fenomene inițiate de tulburarea primară a motricității gastrice. Astfel, evacuarea gastrică încetinită duce la stază antrală care, la rândul ei, cauzează creșterea secreției de gastrină, aceasta din urmă fiind cauza hipersecreției în urma căreia apare ulcerul gastric (fig. 90). Întârzierea evacuării gastrice se poate demonstra în unele ulcere gastrice, localizate fundic și antral (21, 30, 34, 36) dar hipergastrinemia se datorează scăde-

rii secreției gastrice acide și creșterii consecutive a pH-ului antral (6, 49). În sprijinul teoriei sale, Dragstedt argumentează prin următoarele constatări:

— ulcerele gastrice și duodenale survin deseori împreună;



Fig. 90 — Rolul patogenetic al stazei în ulcerul gastric.

— ulcerele gastrice de tipul I și II prezintă o evacuare gastrică întârziată;

— multe ulcere se vindecă după operații de drenaj;

— ulcerele gastrice pot fi produse experimental la cîini prin strîmtarea pilorului cu benzi de celofan.

#### Teoria refluxului biliar (Du Plessis, 1965)

Secvența evenimentelor ulcerogene conform acestei teorii ar fi următoarea: incompetența pilorului — refluxul bilei în stomac — alterarea barierei mucoasei prin sărurile biliare în soluție acidifiată — gastrită cronică atrofică, cu debut antral și extindere proximală — apariția ulcerăției la marginea dintre zona gastrică și aria oxintică (6, 34). Argumentele ce vin în sprijinul acestei teorii sînt:

a) Refluxul duodeno-gastric este prezent la majoritatea bolnavilor cu ulcer gastric și cantitativ crescut față de persoanele sănătoase (6, 30, 34, 29);

b) Factorii de mediu, ca stresul și fumatul, măresc refluxul atât la persoane sănătoase, cât și la bolnavii cu ulcer duodenal (4, 6);

c) Efectul nociv al conținutului duodenal asupra mucoasei gastrice este demonstrat experimental, funcția de barieră a mucoasei pierzându-se după expuneri repetate la refluxul biliar și mucoasa devenind permeabilă pentru acid (6, 8, 1).

d) Insuficiența pilorului s-ar putea datora sensibilității reduse la secretină și colecistokinină, semnificația acestor date fiind însă neclară (6);

e) Sărurile biliare duc la eliberarea gastrinei din celulele G antrale, proces ce probabil are semnificație patogenetică.

Bazându-se pe investigațiile recente, Thomas (47) oferă o nouă variantă a teoriei refluxului duodeno-gastric. Conform acestei ipoteze, incompetența pilorului sau activitatea contractilă duodenală anormală permit refluxul duodeno-gastric, care alterează mucoasa gastrică permițând reducerea secreției acide și retrodifuziunea  $H^+$ . În aceleași timp, refluxul tinde să crească și debitul clorhidric și să stimuleze eliberarea gastrinei, probabil prin suprimarea eliberării de somatostatina. Efectul combinat al scăderii activității somatostatinei și al creșterii gastrinei va duce la hipersecreție acidă din partea celulelor parietale nealterate de refluxul duodenal, deși debitul clorhidric total este scăzut, din cauza reducerii numerice a elementelor parietale și a retrodifuziunii. Secreția clorhidrică disponibilă va acționa asupra mucoasei cu reacție inflamatorie, ulcerul gastric apărând în acele locuri unde o concentrație mare de acid acționează asupra unei zone de mucoasă cu rezistență scăzută.

Teoria refluxului, deși foarte populară, prezintă câteva discontinuități

ale lanțului patogenetic propus de autorii menționați. Contraargumentele principale ar fi următoarele:

a) Nu s-a demonstrat niciodată că incompetența pilorului este cauza ulcerului, aceasta putând fi și rezultatul ulcerului. Tulburările de motilitate antropilorice pot regresa după vindecarea ulcerului (6, 30). Se cunoaște faptul că apariția ulcerului gastric poate declanșa incompetența sfincterului esofagian (6), o modificare similară la nivelul pilorului fiind posibilă.

b) Investigații mai vechi nu demonstrează efectul nociv al sărurilor biliare decât în experimente acute. Deși relația causală dintre gastrita cronică și ulcerul gastric, prin efectul bilei, este plauzibilă, unii autori susțin că gastrita este consecința și nu cauza ulcerului (6). Investigațiile recente confirmă însă faptul că gastrita cronică este preexistentă ulcerului — fiind de altfel prezentă la peste 40% din populația de peste 50 de ani (19) — și își continuă evoluția și după vindecarea ulcerului (35, 36, 40).

c) Refluxul duodeno-gastric interesează o suprafață considerabilă a mucoasei gastrice, iar gastrita cronică are o extindere difuză, interesând nu rareori 60—80% din suprafața totală a mucoasei gastrice (19, 40), în timp ce ulcerul gastric este o leziune circumscripă. În mod justificat se ridică o serie de întrebări: dacă refluxul și gastrita sînt atât de extinse de ce ulcerul nu cuprinde întreaga mucoasă interesată? de ce apare ulcerul la nivelul joncțiunii dintre mucoasa atrofică și aria oxintică? de ce se aglomerează ulcerele gastrice la nivelul curburii mici? de ce se vindecă ulcerul gastric — spontan sau terapeutic — în timp ce gastrita nu este influențată?



## Localizarea ulcerelor gastrice

Preferința localizării ulcerelor gastrice pe mica curbura este explicată prin aranjamentul special al fibrelor musculare, care la acest nivel produc contracții musculare foarte puternice. Tulburările microcirculației gastrice de la acest nivel pot contribui și ele la susceptibilitatea locală (4, 6, 30, 47). Modificările gastritice cresc sensibilitatea mucoasei atît față de agresiunea clorhidro-peptică endogenă, cît și față de agenți fizici, alimentari sau medicamentoși, zonele de gastrită reprezentînd locuri de rezistență minoră. Ulcerele gastrice nu apar niciodată pe mucoasa care produce acid; mucoasa antrală nu produce în mod normal acid, iar la nivelul mucoasei fundice ulcerul apare în zonele de severe modificări atrofice. Atît refluxul duodeno-gastric, prin conținutul său în săruri biliare, cît și gastrita cronică condiționează alterarea barierei mucoasei, ducînd la retrodifuziunea  $H^+$  ale cărei consecințe patologice au fost expuse anterior.

## Teoria unificatoare

După Demling (10) ulceralele gastrice la om se caracterizează prin relația lor raritate, localizare singulară, evoluție cronică și tendința spre recidivă. Aceste particularități indică atît prezența unui factor de protecție (raritatea), cît și a unui factor vascular (singularitatea și evoluția cronică). Autorul încearcă să îmbine elementele concepțiilor mai vechi (Virchow și Cruveilhier), cu cele ale teoriilor mai noi privind rolul refluxului duodenal și al retrodifuziunii.

Conform acestei concepții, lanțul patogenetic pornește de la scăderea factorilor de protecție ai mucoasei

gastrice, reprezentați de mucusul gastric, bariera biochimică a mucoasei (formată din membrana apicală a celulelor mucoase și joncțiunile intercelulare), regenerarea (*turnover-ul*) generală a epitelului gastric și calitatea vascularizației. Bariera de mucus poate suferi modificări cantitative și calitative descrise anterior. Modificarea compoziției și consistenței mucusului scade capacitatea de barieră a mucoasei în calea difuziunii retrograde a  $H^+$ .

Rolul factorului vascular în ulcerul gastric explică însăși apariția ulceratei, care se prezintă în mod predominant solitară, indicînd contribuția unui factor local, circumscribit. Tulburarea circulației într-o zonă restrînsă, cu creșterea reactivă a circulației în teritoriul învecinat — tulburări condiționate de modificări de tip aterosclerotic și/sau de vasculită (alergică?) — favorizează singularitatea ulcerului.

Cronicizarea ulcerului gastric și tendința la recidive nu pot fi explicate numai prin deficiența localizată a barierei mucoasei, deoarece defectele rezultate prin biopsia gastrică se vindecă în cîteva zile, indiferent de valorile secreției acide și calitatea histologică a mucoasei. Ulcerele gastrice în schimb sînt cronice, evoluția lor spontană fiind de 6—8 săptămîni, uneori chiar ani (10, 25, 34). Aceste fapte sugerează rolul factorului vascular, care prelungește considerabil vindecarea leziunii. De altfel, refrigerarea gastrică, folosită pentru reducerea secreției acide și vindecarea ulcerului duodenal, poate duce la apariția ulcerelor gastrice prin vasoconstricția pe care o cauzează. Aplicarea acestei metode a provocat la animale microtromboze intravasculare în straturile adînci ale mucoasei, indicînd contribuția factorului vascular în ulcerogeneză. Vas-

cularizația mai slabă a regiunii antrale și a curburii mici, coexistență cu activitatea motorie intensă a acestor regiuni, conferă alte argumente în favoarea factorului vascular în ulcerogeneză.

Retrodifuziunea  $H^+$  este mult crescută la bolnavii cu ulcer gastric, ulcerelor apărind preferențial în acele regiuni unde retrodifuziunea este intensă, — regiunea antrală și joncțiunea mucoasei producătoare de acid cu cea neacidă. Prin acțiunea  $H^+$  asupra vaselor submucoasei se produce o inflamație cronică cu ocluzie vasculară. Morfopatologic, tromboza este prezentă la nivelul ulcerelor gastrice, dar nu se știe dacă s-a dezvoltat înainte sau după apariția ulcerului. Asemenea ulcere sînt descrise mai ales la bolnavii cu vasculită alergică sau modificări aterosclerotice (periarterita nodoasă, endarterita obliterantă).

Această concepție poate fi deci rezumată astfel: secreția clorhidropeptică întîlnește o zonă cu bariera mucoasei slabă, care permite pătrunderea  $H^+$ , iar aceștia produc inflamația celui mai apropiat vas din submucoasă cu ocluzia consecutivă. Interdependența acestor elemente este evidentă, legăturile dintre refluxul biliar, bariera mucoasei gastrice, secreția gastrică acidă și microcirculația gastrică fiind descrise anterior.

### Bibliografie selectivă

1. ALTAMIRANO M. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 1—6.
2. ANDRE F., ANDRE C., VIALARD J. L. — *Digestion*, 1979, 19, 175—179.
3. BAUMAN J., ELENBAAS J., HAMBURGER S. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1980, 35, 1, 5—12.
4. BECKER V., KADUK B. — *Fortschr. Med.*, 1978, 97, 25—26, 1155—1158.

Urmarea acestor evenimente patogenetice este digestia secundară a mucoasei gastrice cu apariția nișei.

### **Teoria imunologică**

Unele observații clinice au dus la concluzia că în patogenia ulcerelor gastrice intervin mecanisme alergice. Tractul digestiv uman conține de altfel celule imunologic competente și este capabil să absoarbă cantități mici de alergeni la care este expus. Sinteza de anticorpi reaginici poate fi indusă de administrarea ovalbuminei pe cale parenterală. Anafilaxia la nivelul mucoasei gastrice poate, cel puțin teoretic, interveni în apariția leziunilor gastrice. Ulcerații pot apare de altfel prin eliberarea, prin mecanism imunologic, a histaminei, care la rîndul ei produce gastrită și eroziuni gastrice. Histologic, prezența eozinofilelor s-a remarcat adeseori în vecinătatea ulcerelor gastrice. La rozătoare, s-a reușit reproducerea ulcerului gastric prin anticorpi homocitotropici de tip IgE și IgG (2), dar nu s-a reușit demonstrarea prezenței complexelor imunologice, iar explorarea hipersensibilității celulare a rămas negativă. Existența unei componente alergice în patogenia ulcerului gastric este plauzibilă, dar ponderea acestui mecanism și integrarea lui în cadrul celorlalte procese patogenetice nu s-a conturat încă.

5. BEGEMANN F., SCHWOY M., SCHUMPELICK V. — *Zbl. inn. Med.*, 1980, 7, 165—168.
6. BLUM A. L., PETER P., KREJS G. J. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1975, 22, 47—54.
7. COOKE A. R. — Drug Damage to the Gastroduodenum. In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 807—822.



8. DAVENPORT H. W. — *Progr. Gastroent.*, 1971, 42—56.
9. DAVENPORT H. W. — *The Physiology of the Digestive Tract*, Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
10. DEMLING L., RIEMANN J. F., JOACHIM G. — *Hepato-Gastroent.*, 1980, 27, 2, 252—240.
11. DuPLESSIS D. J. — *Lancet*, 1965, i, 974—978.
12. DYCK W. P. — *South. med. J.*, 1979, 72, 3, 252—255.
13. FORDTRAN J. S. — Acid Secretion in Peptic Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. I-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1973, p. 174—188.
14. FRESTON J. W. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 402—406.
15. GHEORGHIU TH., FROTZ H., KLEIN H. J., HUBNER G. — Carbenoxolon und Mukussekretion, Urban-Schwartz-enberg, München, 1974.
16. GREENLAW R., CHEAHAN D. G., DELUCA V., MILLER D., MYERSON D., MYERSON P. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 9, 660—672.
17. GEAR M. L. W., TRUELOVE S. C., WHITEHEAD R. — *Gut*, 1971, 12, 639—645.
18. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 650—660.
19. GROSSMAN M. I. — *Pract. Gastroent.*, 1979, 3, 9—13.
20. HARMON J. W., WOODS M., GURLL N. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, E 692—698, 235, 6.
21. ISENBERG J., RICHARDSON CH., FORDTRAN J. S. — Pathogenesis of Peptic Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 792—803.
22. JOHNSON H. D. — *Ann. Surg.*, 1965, 162, 996—1 004.
23. KAUFFMAN G. L., REEVE J. J., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, 239, 44—48.
24. KIRK R. M. — *Dig. Dis. Sci.*, 1981, 26, 2, 149—153.
25. LAMBERT R. — *Rev. franç. Gastroent.*, 1980, 162, 49.
26. MARKS I. N. — *Drugs*, 1980, 20, 283—299.
27. MARTINO P., MODICA A., PIZZUTTI A. — *Minerva med.*, 1980, 71, 1—6.
28. MEISTER H., HOLUBARSCH CH., HAFERKAMP O., SCHLAG P., HEFRATH CH. — *Path. Res. Pract.*, 1979, 164, 259—269.
29. MESHKINPOUR H., MARKS J. W., SCHOENFIELD L. J., BONNORIS G., CARTER S. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 1 283—1 287.
30. MILLER L. J., MALAGELADA J. R., LONGSTRETH G. F., GO L. V. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 1, 857—864.
31. MORGAN C. G., ADAM W. A. F., PACSOO C., WALKER B. E., SIMMONS A. V. — *Brit. med. J.*, 1978, 2, 1 323—1 326.
32. ODonkor P., MOWAT C., HIMAL H. S. — *Amer. Gastroent.*, 1980, 73, 496—499.
33. OLBE L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 14, suppl. 55, 49—52.
34. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
35. RICHARDSON CH. T. — Chronic Gastric Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. I-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1973, p. 692—713.
36. RICHARDSON CH. T. — Gastric Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 875—891.
37. ROBERT A. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 761—767.
38. ROTTER J. I. — *Dig. Dis. Sci.*, 1981, 26, 2, 154—160.
39. ROZE C. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1980, 4, 600—615.
40. ROSCH W. — *Z. Gastroent.*, 1980, 18, 5, 237—242.
41. ROSCH W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1981, 106, 2, 52—54.
42. SAMLOFF M. I. — *Drug Ther.*, 1979, 20—21.
43. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G. L.), 1979, H. Mifflin, p. 34—75.
44. SCRATCHERD T. — *Clin. Gastroent.*, 1973, 2, 2, 259—275.
45. SPIRO H. — *Gastroenterology*, Mac-Millan Press, Londra, 1973.
46. THIEL H. — *Z. Gastroent.*, 1978, 2, 16, 73—84.
47. THOMAS W. E. G. — *Lancet*, 1980, ii, 1 166—1 168.
48. WALKER V., TAYLOR W. H. — *Gut*, 1980, 21, 766—771.
49. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.

## Etiopatogenia ulcerului duodenal

Cercetările clinice și experimentale duc la concluzia că ulcerul duodenal este de asemenea consecința unui dezechilibru între factorii de agresiune și cei de apărare ai mucoasei duodenale, datorat în special intensificării factorilor de agresiune și, poate, și scăderii factorilor de apărare.

### Factorii de agresiune

Factorii de agresiune multipli și complecși au ca rezultat final acțiunea nocivă asupra mucoasei bulbului duodenal a chimului acid, evacuat ritmic de către stomac. La cei mai mulți bolnavi cu ulcer duodenal s-a constatat creșterea atât a volumului cât și a acidității sucului gastric. Studii mai detaliate au permis descrierea a două tipuri de secreție acidă: la unii bolnavi secreția este spontană, neprovocată de nici un stimul (10), diurnă sau nocturnă (22), iar la alții răspunsul secretor crescut este prezent numai la anumiți stimuli (10).

Încă de multă vreme s-a arătat că cea mai mare parte din bolnavii cu ulcer duodenal secretă cantități crescute de suc gastric acid în perioadele interdigestive (4); de asemenea la bolnavii cu ulcer duodenal secreția acidă provocată de alimente este de două ori mai mare decât la martori (2), iar după un prânz de carne secreția gastrică acidă este superioară răspunsului secretor maxim obținut la aceiași bolnavi prin stimulare histaminică (3). Hipersecreția gastrică acidă nu depinde de vechimea procesului ulceros și nici nu este un indice al stenozei pilorice, cum au susținut unii autori (10, 15), ci este consecința modificărilor structurale și/sau funcționale ale celulelor mucoa-

sei gastrice secretante, fiind caracteristică în special grupei de bolnavi tineri (23).

Hipersecreția gastrică acidă este o noțiune statistică în ulcerul duodenal (fig. 91), această tulburare secre-

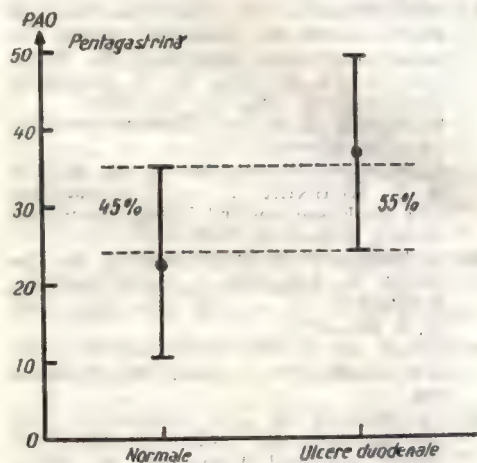


Fig. 91 — Hipersecreția acidă este în general superioară la cei cu ulcer duodenal față de martori (aproximativ 45% din martori au însă valori asemănătoare celor ale ulcerosilor și peste 55% din ulcerosi au valori normale).

torie lipsind la unii bolnavi și anume la cei la care ulcerul duodenal evoluează cu o gastrită de diverse grade, care alterează capacitatea secretorie a stomacului. Aceste constatări dovedesc că hiperaciditatea gastrică nu este suficientă pentru producerea ulcerului duodenal, ci este necesară intervenția și a altor factori, ca de exemplu, scăderea capacității de rezistență a suprafeței apicale a celulelor mucoasei bulbare. Totuși hipersecreția gastrică acidă s-a dovedit a fi un factor necesar pentru apariția ulcerului duodenal și de aceea numeroase cercetări clinice și experimentale au încercat să descrieze mecanismele de producere a



acestei stări dissecretorii. Aceste cercetări au precizat că efectele nocive ale chimului gastric acid asupra mucoasei bulbare nu depind însă numai de volumul și aciditatea lui, ci și de capacitatea de tamponare cât mai promptă a excesului de  $H^+$  evacuat ritmic de stomac. De aceea, în timp ce mulți autori atribuie rolul principal hipersecreției acide în producerea ulcerului duodenal, alții susțin rolul dereglării mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției acide gastrice.

### Hipersecreția gastrică acidă

Hipersecreția gastrică acidă a fost explicată prin creșterea masei celulelor parietale, sau prin hipersensibilizarea acestor celule de stimulii lor fiziologici nervoși și umorali.

#### *Creșterea masei celulelor parietale*

Creșterea masei celulelor parietale este cea mai bine documentată dintre ipotezele propuse pentru explicarea hipersecreției gastrice acide a ulcerului duodenal.

Card și Marks (5), corelând diferența dintre debitele de acid pre- și postoperatorii, precum și relația acestora cu numărul celulelor parietale înlăturate prin gastrectomie, au stabilit o corelație foarte semnificativă între producția acidă (debitul de acid clorhidric) și numărul celulelor parietale. Bazați pe datele experimentale, conform cărora 1 mEq HCl este produs de aproximativ 50 miliarde celule parietale active, autorii au ajuns la concluzia că numărul de celule parietale la bolnavii cu ulcer duodenal este în medie de 1,9 bilioane, față de o medie de 1 bilion la populație de control. În mod corespunzător, debitul orar al secreției gastrice acide, după stimularea maximală cu histamină, a fost în medie

de 42 mEq/oră acid clorhidric la bolnavii cu ulcer duodenal, comparativ cu 22 mEq/oră la subiecții normali. Atît numărul crescut de celule parietale cît și debitul crescut de acid clorhidric sugerează o capacitate secretorie crescută la bolnavii cu ulcer duodenal față de grupul normal de control.

Rezultatele menționate sînt considerate neconcludente de alți autori, deoarece reducerea răspunsului secretor al celulelor parietale la om, poate fi obținută și prin anrectomie, fără a fi necesară înlăturarea celulelor parietale.

Alți autori, măsurînd grosimea mucoasei și densitatea celulelor parietale, indicatori relativi ai masei totale a celulelor parietale, nu au putut dovedi corelația dintre secreția acidă și masa celulelor parietale după gastrectomie totală.

Ipoteza privind mecanismul de producere a creșterii numărului celulelor parietale se întinde, de la o tulburare genetică primară — susținută pe baza studiilor efectuate la familii de ulceroși, la care însă nu s-a cercetat relația dintre factorul genetic și hiperplazia celulelor parietale —, pînă la cauze secundare, cum ar fi hipertrofia funcțională consecutivă activității vagale excesive, sau stimulării trofice produsă prin eliberarea prelungită de gastrină din antru (1) (a se vedea mai departe).

#### *Hipertrofia funcțională*

Hipertrofia funcțională, propusă de asemenea drept una din cauzele hipersecreției acide, a fost demonstrată atît la bolnavii cu stenoză pilorică, cît și la șobolani a căror hipertrofie gastrică a fost produsă prin suprimarea evacuarii stomacului.

Hipertrofia mucoasei gastrice, existentă la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, a fost considerată ca

răspuns al mucoasei gastrice față de nivelurile mult crescute de gastrină circulantă (7). Dar nu s-a putut încă preciza dacă gastrinemia crescută a acestor bolnavi este cauză sau consecință a modificărilor mucoasei gastrice.

#### *Hipersensibilitatea celulelor parietale*

Hipersensibilitatea celulelor parietale față de stimulii lor fiziologici este o altă explicație dată hipersecreției acide a bolnavilor cu ulcer duodenal. Studiile recente arată că celulele parietale ale acestor bolnavi sînt mult mai reactive decît cele normale, atît în stare bazală, cît și după stimulare.

Nivelurile secretorii bazale în ulcerul duodenal se întind, de la valori abia detectabile, pînă la mai mult de jumătate din capacitatea secretorie maximă a celulelor acidogene (1), aceste limite extreme reflectînd heterogenitatea mecanismelor de producere a secreției acide interdigestive. De aceea și rezultatele publicate sînt contradictorii.

Astfel, unii autori (8) au găsit valoarea medie a debitului de acid clorhidric din secreția bazală la bolnavii cu ulcer duodenal de aproximativ 3—4 ori mai mare decît la martori, în timp alții susțin că mulți bolnavi cu ulcer duodenal nu au secreția bazală excesivă, iar unii pot, chiar să nu secrete deloc acid în condiții bazale (9). Cercetări recente, efectuate în serviciul nostru pe un mare număr de bolnavi cu ulcer duodenal cu nișă, evidențiată radiologic și endoscopic, au arătat prezența unei secreții bazale crescute în majoritatea cazurilor. Această secreție bazală crescută a fost găsită constant, pe toată perioada interdigestivă de 6 ore cît a fost urmărită. Unii dintre bolnavii cu ulcer duodenal, la care au fost urmărite modificările secreției bazale,

au prezentat însă perioade de secreție acidă crescută alternînd cu perioadele de absență a secreției acide bazale, fenomen descris de noi sub denumirea de „anaciditate spontană“, iar tipul de secreție acidă bazală fiind numit „secreție acidă intermitentă“. Lipsa constantă și de durată a secreției acide bazale (interdigestive), diurne sau nocturne, urmărită pe o perioadă de 6 ore, nu s-a constatat însă la nici unul din cazurile de ulcer duodenal studiate. Aceste rezultate atestă existența constantă a unei secreții acide interdigestive continue sau intermitente la bolnavii cu ulcer duodenal. Dealtfel, patogeniza ulcerației duodenale implică în mod necesar prezența permanentă, sau cel puțin intermitentă, a unei secreții acide interdigestive (21, 22).

Rezultatele studiilor privind sensibilitatea crescută a celulelor parietale la diferiți stimuli sînt de asemenea contradictorii. Unii consideră că celulele parietale ale bolnavilor cu ulcer duodenal nu au o sensibilitate deosebită față de cele ale martorilor, deoarece răspunsurile secretorii maxime sînt produse de doze normale de stimuli (10). Alte cercetări demonstrează însă că bolnavii cu ulcer duodenal secretă mai mult acid ca răspuns la stimularea cu pentagastrină — reflectînd existența unei mase mai mari de celule parietale — și sînt mult mai sensibili la stimulare, doza de pentagastrină ce induce un răspuns maximal fiind mult mai mică la bolnavii cu ulcer duodenal comparativ cu subiecții normali (fig. 92).

Mecanismul responsivității crescute a celulelor parietale este încă necunoscut. Cîteva ipoteze încearcă să explice acest fenomen, invocîndu-se o stimulare vagală exacerbată, o solicitare antrală (hormonală) excesivă a celulei parietale, o dereglare a inhibiției mecanismelor gastrosecre-



toare de origine gastrică sau duodenală (11).

*Stimularea vagală crescută* a fost considerată încă cu mulți ani în urmă de către Dragstedt (4) drept cauză a hipersecreției gastrice acide ba-

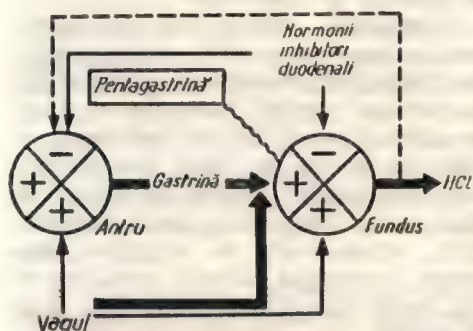


Fig. 92. — Pentagastrina acționează asupra efectorului, răspunsul secretor obținut fiind în funcție de masa de celule parietale.

zale și postprandiale a bolnavilor cu ulcer duodenal și a stat la baza preconizării vagotomiei în tratamentul acestei afecțiuni. Creșterea activității vagale ar fi răspunzătoare atât de hiperplazia și creșterea responsivității celulelor parietale, cât și de creșterea eliberărilor de gastrină de la nivelul antrului piloric.

Ipo-teza stimulării vagale crescute se sprijină pe un număr însemnat de observații, dintre care vom enumera câteva:

— Raportul dintre secreția bazală și cea stimulată este mult mai crescut la bolnavii cu ulcer duodenal față de martori (8), iar secreția bazală crescută s-a dovedit a fi proporțională cu masa celulelor parietale (10). Dar la alți bolnavi cu ulcer duodenal secreția bazală nu a depășit limitele normale, cu toate că masa celulelor parietale era mai mare (15). Secreția disproporționat de mare a pepsinei față de acidul clorhidric a fost atribuită de asemenea stimulării vagale exagerate. Ipo-teza se bazează

pe observația că raportul pepsină/acid clorhidric este mai mic după stimularea cu histamină și pentagastrină și este mai mare după insulină, care se admite că stimulează secreția gastrică prin mecanism vagal. Creșterea raportului datorită pepsinei a fost observată și în secreția bazală, fapt ce ar reflecta de asemenea o stimulare vagală redusă a celulelor principale și parietale. Ipo-teza nu a fost însă confirmată și s-a demonstrat că raportul dintre pepsină și acidul clorhidric se mărește la om odată cu creșterea dozei de histamină sau pentagastrină. Raportul dintre pepsină și acidul hipersecretat din secreția bazală a bolnavilor cu ulcer duodenal, nu diferă de cel al martorilor sănătoși (16), iar vagotomia nu produce modificări ale secreției bazale de pepsină.

— Rolul plexurilor intramurale în etiologia hipersecreției gastrice din ulcerul duodenal a fost foarte puțin luat în considerare pînă în prezent. Nervii colinergici ai plexurilor intramurale pot afecta răspunsurile secretorii ale stomacului, atât la animale cât și la om. Mecanismul de acțiune pare să fie atât direct, cât și printr-o activare colinergică reflexă, produsă prin efectele mecanice și chimice ale hranei. Prin aceste efecte s-ar produce simultan și o eliberare de gastrină. Nu este cunoscută încă participarea altor nervi vegetativi de tipul celor adrenergici sau colinergici în hipersecreția acidă din ulcerul duodenal.

— Impulsul antral crescut (posibil hormonal) asupra celulelor parietale a fost de asemenea incriminat, mai ales la bolnavii cu ulcer duodenal la care vagotomia nu a fost urmată de reducerea secreției gastrice acide (7). Nu s-a precizat însă dacă stimulii antrali influențează secreția gastrică prin eliberarea de gastrină sau prin reflexe vagale scurte, locale, cu toate

că antrul este cunoscut ca un sediu receptor al reflexelor vagale și hormonale: Cercetările histologice au demonstrat că antrul bolnavilor cu ulcer duodenal conține un număr excesiv de mare de celule G care produc gastrină, dar aceste estimări s-au făcut numai prin măsurarea densității populației de celule G și nu pe baza numărului total al acestor celule.

Dovezi privind prezența unei mase crescute de celule G la bolnavii cu ulcer duodenal se bazează pe creșterea anormală a gastrinemiei consecutiv injectării de insulină (18).

— Reducerea secreției gastrice acide, atât în condiții bazale, cât și ca răspuns la prânzul fictiv sau la stimularea insulinică (fig. 93), după toate tipurile de vagotomie, în ciuda nivelurilor înalte ale gastrinei serice, a fost considerată de asemenea ca o dovadă a stimulării crescute vagale. Vagotomia abolește hipersecreția, dar nu reduce capacitatea celulelor pa-

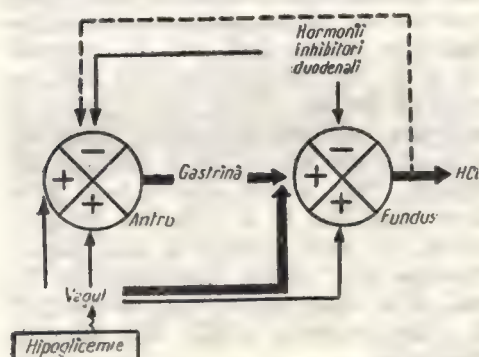


Fig. 93 — Hipoglicemia insulinică testează permeabilitatea vagală pentru impulsurile nervoase, nu măsoară comanda nervoasă.

rietale de a secreta acid, ci mărește concentrația gastrinei serice (19), ceea ce sugerează că eliberarea gastrinei nu este determinată de inervația vagală antrală, ci posibil de reflexele intramurale. Creșterea gastrinemiei

după vagotomie mai sugerează că nervul vag ar conține nu numai fibre nervoase stimulatorii pentru descărcarea de gastrină, dar și inhibitorii (20), dovezile privind efectul vagal dublu, de stimulare și inhibiție, se adună și se înmulțesc.

Stimularea vagală se realizează predominant la nivelul centrilor nervoși superiori, scoarța și rinencefalul constituind centrii care sînt excitați de către diverșii factori psihogeni și care, la rîndul lor, prin intermediul hipotalamusului activează descărcările vagale. Importanța factorilor gastrici, reprezentați de anumite mîncăruri excitante, alcool, condimente etc. mult discutată, nu a fost încă dovedită.

Descărcările crescute de gastrină au fost de asemenea invocate a participa la producerea secreției gastrice acide prezentă la cei cu ulcer duodenal.

Datele recente de fiziologie atestă că în faza gastrică a secreției acide hrana ajunsă în stomac induce secreția gastrică prin mai multe mecanisme (3):

- eliberarea de gastrină prin stimulare colinergică, distensie gastrică și stimulare directă a celulelor G;
- stimularea celulelor parietale prin reflexe intramusculare și vago-vagale, activate prin stimularea antrală și eliberarea de gastrină;
- stimularea directă chimică, alimentară, a celulelor parietale.

De aceea determinarea concentrației gastrinei serice totale reprezintă numai un indice aproximativ de bioactivitate hormonală, mai ales că gastrina circulează sub mai multe forme moleculare, cu dimensiuni, sarcină electrică și activitate biologică diferită.

În sînge sînt prezente 3 forme majore de gastrină: gastrina uriașă (*Big*



*Big Gastrin* — BGG), gastrina mare (*Big Gastrin* — BG) sau (G-34) și gastrina mică (LG sau G-17), cifrele 34 și 17 reprezentând numărul de aminoacizi al moleculei de gastrină. În plasma martorilor sănătoși există o abundență de G-34, explicată prin catabolismul mai lent și durată de înjumătățire mai mare a acestei forme, comparativ cu G-17, care are un timp de înjumătățire mai scurt și este mai activă din punct de vedere biologic. Forma G-34 este de asemenea componenta majoră caracteristică hipersecrețiilor de gastrină (sindromul Zollinger-Ellison și anemia pernicioasă).

La majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal nivelul bazal al gastrinemiei a fost găsit în limite normale, iar la unii bolnavi nivelurile gastrinei au fost anormal crescute. Spre deosebire de nivelul bazal al gastrinemiei, mai puțin semnificativ, la bolnavii cu ulcer duodenal se produce o creștere puternică a acestui nivel după administrarea hranei (7). Această creștere a gastrinei este semnificativă în perioada postprandială tardivă, când nivelurile gastrinemiei totale la bolnavii cu ulcer duodenal rămân ridicate, în timp ce la subiecții normali revin la valoarea bazală. Componenta predominantă de gastrină serică la bolnavii cu ulcer duodenal în perioada postprandială tardivă este BGG, în timp ce la martorii sănătoși componenta predominantă este BG. Deci, cu toate că majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal prezintă hiperclorhidrie normogastrinemică bazală în perioada postprandială tardivă, creșterea gastrinei serice este mult mai mare și mai susținută decât la subiecții normali. Cauzele care stau la baza acestei hiperactivități antrale menținute mult timp după prinz nu se cunosc, dar s-au sugerat: creșterea depozitelor antrale și duodenale de gastrină, o

masă crescută de celule G (fapt demonstrat la șobolani (6), dar nu și la om), o sensibilitate excesivă a acestor celule la stimuli, similară poate celei postulate pentru celulele parietale, sau o rezistență anormală la inhibiția mecanismelor eliberatoare de gastrină (*feedback* dereglat).

Un factor, care nu a fost valorificat în evaluarea dinamicii eliberării de gastrină la bolnavii cu ulcer duodenal, este constituit de prezența gastritei antrale la acești bolnavi (19). O afectare a mucoasei antrale poate micșora semnificativ nivelul de gastrină al acestor bolnavi cu gastrită.

Absența unor informații asupra nivelurilor serice ale diferitelor forme de gastrină și al timpului de înjumătățire comparativ cu cel al martorilor, constituie o altă dificultate în interpretarea nivelurilor sanguine ale gastrinemiei bolnavilor cu ulcer duodenal. Nivelurile mari ale gastrinei circulante după hrănire ar putea fi interpretate ca urmare a excitabilității antrale crescute sau a hiperactivității vagale asupra celulelor G. Dar gastrinemia crește și după antrectomie, fiind vorba în aceste cazuri de surse de gastrină extraantrale. Nu se cunosc contribuțiile fiecărei surse de gastrină (antrală, extraantrală) în condiții fiziologice și patologice, de aceea se poate afirma că deocamdată noțiunea des utilizată de „producție antrală de gastrină” poate fi considerată greșită.

În rezumat, se poate spune că pînă în prezent nu poate fi definită cauza hipersecreției acide din ulcerul duodenal. Nu se știe încă, dacă hipersecreția gastrică este produsă de un număr normal, dar foarte sensibil de celule parietale, sau de un număr crescut de celule cu o reactivitate normală sau crescută. Se poate spune însă că celulele parietale (exocri-

ne) și cele antrale (endocrine) reacționează foarte intens la diferiți stimuli la mare parte dintre bolnavii cu ulcer duodenal.

*Tulburarea mecanismelor autoreglării secreției gastrice* a fost de asemenea incriminată în producerea hipersecreției gastrice acide la bolnavii cu ulcer duodenal.

Inhibiția secreției gastrice acide se produce prin încetarea stimulării și este mediată de mecanisme inhibitoare nervoase și hormonale. Factorii care controlează eliberarea antrală de gastrină sînt încă puțin cunoscuți, atît în condiții normale cît și în patologie. Se știe că pH-ul scăzut al conținutului antral inhibează descărcarea de gastrină stimulată chimic, alimentar, mecanic sau pe cale reflexă (24). Același efect inhibitor asupra secreției gastrice acide se obține la om prin introducerea de acid, grăsimi sau soluții hipertone în duodenul superior.

Pe baza acestor constatări, s-a sugerat că la bolnavii cu ulcer duodenal pH-ul scăzut al conținutului antral nu ar putea inhiba eliberarea de gastrină antrală. Ar fi vorba, deci, de o dereglare a controlului prin *feedback* al secreției gastrice stimulate, urmată de instalarea unor corelații nefiziologice între gastrinemia bazală crescută sau normală și hipersecreția gastrică acidă. Acidifierea antrală la bolnavii cu ulcer duodenal ar produce în schimb o inhibiție a secreției bazale acide, fără a influența secreția stimulată. De remarcat că la bolnavii cu hipergastrinemie, secreție acidă normală sau aclorhidrie, gastrinemia scade după diminuarea postterapeutică a pH-ului antral.

Ipoteza tulburării mecanismelor autoreglării secreției gastrice a fost infirmată de alte cercetări, care au arătat că, atît la sănătoși cît și la bol-

navii cu ulcer duodenal, stimularea mecanică a antrului, asociată cu un pH gastric în jur de 2, nu pare a deține la om un rol în controlul eliberării gastrinei. De altfel alți autori sugerează că ar putea fi vorba nu de mecanism gastrinic, ci mai degrabă de un reflex piloro-oxintic, demonstrat la cîine.

Studiile efectuate pe bolnavii cu ulcer duodenal înainte de gastrectomie, cărora li s-a perfuzat în antru o soluție de acid sulfuric, au arătat o inhibiție a secreției acide bazale și a celei stimulate după scăderea pH-ului antral, efectul inhibitor gastrosecretor fiind abolit prin excluderea antrului. Dealtfel, la bolnavii cu ulcer duodenal după excluderea antrului a fost destul de des observată incidența crescută a recidivelor ulceroase.

Creșterea pH-ului antral crește gastrinemia, scăderea lui o micșorează, fenomen ce demonstrează existența unui control antral al valorilor gastrinemiei serice la bolnavii cu ulcer duodenal. Creșterea gastrinemiei a mai fost demonstrată după stimulii combinați mecanici și chimici (18). Studiul are desigur o importanță mare, dar el nu s-a făcut comparativ cu un lot de subiecți normali, pentru a putea aprecia diferențele dintre ulcerul duodenal și starea normală, corelația dintre pH-ul intragastric și eliberarea antrală de gastrină.

Alți cercetători (26) au perfuzat stomacul cu un prînz alcătuit dintr-un amestec de acizi aminați și au determinat modificările gastrinemiei și secreției acide, atît la bolnavi cu ulcer duodenal cît și la martori. S-a constatat că la pH 5,5 bolnavii cu ulcer duodenal prezentau o gastrinemie ceva mai ridicată decît subiecții martori, iar scăderea pH-ului intragastric a provocat diminuarea valorilor secreției gastrice și gastrinei se-



rice, atât la lotul de bolnavi cu ulcer duodenal cât și la normali, efectul fiind mai puțin pronunțat la primii. Deci, scăderea pH-ului antral la bolnavii cu ulcer duodenal este urmată de scăderea valorilor secreției acide și a gastrinemiei, aceste valori rămânând însă mult mai mari decât la martorii sănătoși. Aceste constatări dovedesc existența unor tulburări în autoreglarea antrală a secreției acide și eliberarea gastrinei serice la bolnavii cu ulcer duodenal, tulburări care ar putea constitui un factor important în patogenia ulcerului duodenal.

Diferitele forme moleculare ale gastrinei circulante și sursele extra-gastrice ale acestora, care ar putea afecta valorile gastrinemiei, creează însă dificultăți de interpretare a acestor rezultate.

Alte experimente (26) au arătat că scăderea pH-ului intragastric în zona celulelor oxintice poate inhiba producerea secreției acide, printr-un mecanism local și direct, independent de gastrină, deoarece suprimarea răspunsului secretor acid, prin acest mecanism, nu este însoțită de modificări ale gastrinemiei. Eliberarea gastrinei și inhibiția secreției acide pot fi suprimate odată cu ajungerea bolului alimentar acid în duoden, când se produce eliberarea secretinei, bulbogastrinei, CDK-PZ și a altor enterogastrone.

Alte cercetări recente (27) au arătat prezența, la bolnavii cu ulcer duodenal, a unor deficiențe de prostaglandină E circulantă și intragastică. Deoarece prostaglandinele constituie inhibitori locali ai secreției celulelor G și oxintice, s-au putea ca deficitul acestor substanțe să dețină un rol în patogenia ulcerului duodenal. În concluzie, autoreglarea secreției gastrice acide este legată de pH-ul intragastric, atât a celui antral și de la nivelul celulelor parietale, cât

și al celui duodenal. Inhibiția secreției gastrice poate fi produsă atât prin scăderea gastrinei serice și acțiunea locală directă asupra celulelor oxintice, cât și prin intermediul unor inhibitori locali de tipul prostaglandinelor (1) sau al hormonilor duodenali.

#### **Dereglarea mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției gastrice acide**

Dereglarea mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției gastrice acide poate avea ca rezultat un exces de acid clorhidric, nociv pentru trofica și chiar pentru integritatea celulelor mucoasei.

Cercetări mai vechi asupra reacției chimice a conținutului duodenal au furnizat rezultate neconcludente, datorită calității sondelor și a dificultății localizării poziției lor, dar mai ales ca urmare a duratei scurte a explorării. Mai recent, cu posibilitățile tehnice adecvate, s-a precizat că în condiții bazale pH-ul bulbului duodenal este acid, iar în restul duodenului pH-ul este aproape neutru (22).

Studii detaliate privind pH-ul conținutului bulbar la bolnavii cu ulcer duodenal au demonstrat valori mult mai acide decât la martorii sănătoși, atât în stare bazală, cât și după stimulare alimentară. Alte cercetări efectuate pe un grup de bolnavi cu ulcer duodenal și cu valori normale ale secreției gastrice, au arătat însă că pH-ul intraduodenal nu diferea în mod semnificativ față de cel al unui lot de martori sănătoși, rezultate critice deoarece nici bolnavii cu ulcer duodenal și nici martorii nu au fost examinați endoscopic, singura modalitate de a verifica prezența unei ulcerații duodenale sau a unei mucoase gastrice sau duodenale normale. Dealtfel nici un duoden cu

morfologie și mucoasă duodenală de aspect normal nu poate fi considerat ca un martor sigur, deoarece nu se poate exclude prezența unei stări preulceroase, care nu este evidențiată endoscopic.

Se poate afirma, deci, că la bolnavii cu ulcer duodenal există mai mult acid în bulb decât la subiecții normali, dar nu se poate afirma că aciditatea din bulb este mai mare la acești bolnavi. Este deosebit de important de studiat gradul și mai ales durata expunerii mucoasei duodenale la cantități anormale de acid, deoarece pH-ul are o importanță deosebită în patogenia ulcerăției duodenale.

Excesul de acid de la nivelul bulbului a fost atribuit dereglării mecanismelor duodenale care inhibează secreția gastrică în faza intestinală, tulburării motilității gastro-duodenale și/sau tamponării insuficiente a acidității chimului gastric.

#### *Tulburările fazei intestinale a secreției gastrice*

Tulburările fazei intestinale a secreției gastrice ar putea realiza un exces de secreție acidă la nivelul bulbului duodenal.

Stimularea secreției acidopeptice gastrice, în timpul fazei intestinale are la bază un mecanism predominant umoral, cu toate că nu a putut fi exclusă nici calea nervoasă. Dar în faza intestinală a secreției gastrice acționează nu numai mecanisme stimulante ci și inhibante.

Efectul stimulant gastrosecretor este rezultatul a două substanțe enteroxintina, care stimulează secreția acidă și mărește răspunsul la stimulii exogeni de tipul gastrinei și histaminei și o altă substanță, încă neidentificată chimic, care ar produce eliberarea hormonului antral. Enteroxintina s-a dovedit că nu este

o gastrină antrală, nu mărește nivelul gastrinei serice și este intens inactivată de către ficat.

Contribuția fazei intestinale la răspunsul gastrosecretor acid a fost studiată în primul rând pe animale annectomizate (25). S-a stabilit astfel că faza intestinală a secreției gastrice apare târziu, ca răspuns secretor la un prinz de probă, secreția fiind mai redusă decât în faza cefalică sau gastrică. Contribuția fazei intestinale a fost mai mare la animalele la care nu s-au întrerupt conexiunile vagale, fiind însoțită de creșterea gastrinemiei (9).

Efectul inhibitor al intestinului asupra secreției gastrice acide a reieșit din experiențele, care au demonstrat că rezecțiile largi de intestin subțire duc la alterarea mecanismelor inhibitoare gastrosecretore („sindromul de intestin scurt“). Experiențele recente, efectuate pe animale normale, au arătat că inhibiția intestinală continuă să persiste și după secționarea conexiunilor nervoase între stomac și intestin, ceea ce dovedește că ea este mediată atât nervos cât și hormonal.

S-a emis ipoteza că la bolnavii cu ulcer duodenal inhibiția secreției gastrice, produsă prin infuzia de acid în duoden, ar fi mult mai redusă decât la subiecții normali (19). Dar nici la subiecții normali acidifierea duodenală sau instilarea în duoden a propriului suc gastric nu inhibează în mod obligatoriu secreția gastrică acidă (19), iar răspunsul secretor la bolnavii cu ulcer duodenal poate fi inhibat ca și la indivizii normali. Unii autori susțin că acidifierea duodenală inhibează secreția gastrică numai prin administrarea unor cantități mari de suc acid în duoden.

Inhibiția secreției gastrice, produsă prin introducerea acidului sau grăsimii în duoden sau în intestinul subțire, este mediată hormonal de



către secretină, colecistokinină-pancreozimină (CCK-PZ) sau glucagon. S-a presupus mai de mult că deficitul acestor inhibitori intestinali ai secreției gastrice ar putea interveni în patogenia ulcerului duodenal, dar dovezile în acest sens sînt încă puține. Astfel, s-a constatat că nivelul de secretină imunoreactivă este semnificativ mai scăzut la cei cu ulcer duodenal comparativ cu nivelul de la subiecții sănătoși, iar după acidifierea bulbului, nivelurile de secretină serică la bolnavii cu ulcer duodenal scad mai mult decît la martori. S-a presupus că este vorba de un mecanism defectuos de eliberare a secretinei, simultan producîndu-se și o eliberare insuficientă de bicarbonați, urmată de neutralizarea insuficientă a acidității bulbare. Alte cercetări însă nu au putut demonstra nici o diferență semnificativă a capacității de eliberare a secretinei endogene între bolnavii cu ulcer duodenal și martorii sănătoși.

S-au investigat la bolnavi cu ulcer duodenal și variațiile altor peptizi hormonalî de origine intestinală avînd influențe inhibitoare asupra secreției gastrice, printre care: CCK-PZ, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), peptidul inhibitor gastric (GIP) și bulbogastrona. Se admite că CCK-PZ acționează competitiv asupra aceluiași sediu receptor ca și gastrina, fiind capabilă să inhibeze la anumite specii secreția gastrică acidă. Alte cercetări (6) au arătat că nivelul plasmatic al CCK-PZ, determinat radioimunologic, crește post-alimentar mult mai mult la bolnavii cu ulcer duodenal decît la martori. Rolul posibil al CCK-PZ și al altor enterogastrone în controlul secreției gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal urmează să fie stabilit mai precis de cercetările viitoare.

Alte ipoteze sugerează că inhibiția secreției gastrice implică posibili-

tatea participării nervilor colinergici în medierea răspunsului inhibitor, întrucît acest tip de inervație autonomă este caracterizat printr-un model similar de inhibiție a activității motorii gastrice.

În concluzie, se poate afirma că ipoteza tulburării inhibiției intestinale a mecanismelor secreției gastrice acide la bolnavii cu ulcer duodenal, bazată doar pe date experimentale privind secreția bazală și cea stimulată exogen, nu este sprijinită pe dovezi suficient de convingătoare. De altfel nu s-au demonstrat diferențe semnificative între bolnavii cu ulcer duodenal și martorii sănătoși nici în ceea ce privește răspunsul la activitatea farmacologică a mecanismelor inhibitoare duodenale, deocamdată ipotetice. De aceea se admite că alte mecanisme inhibitoare intestinale ar putea fi implicate în patogenia hipersecreției asociată ulcerului duodenal.

#### *Tulburările motilității gastro-duodenale*

Tulburările motilității gastro-duodenale, destul de frecvent întîlnite în ulcerul duodenal, constau într-o evacuare gastrică accelerată, care are drept consecințe un conținut acid crescut în bulb sau o eliminare insuficientă a acidului din bulb, ambele determinînd creșterea acidității bulbare.

— Evacuarea gastrică accelerată este prezentă la majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal, atît în ceea ce privește lichidele cit și alimentele mai consistente (26). Se presupune că accelerarea ritmului de evacuare a stomacului la bolnavii cu ulcer duodenal este consecința excesului duodenal de acid clorhidric, care reacționînd cu bicarbonatul, secretat de asemenea în cantități crescute, gene-

rează o mare presiune de  $\text{CO}_2$  (28), al cărui rol în creșterea ritmului de golire gastrică este bine cunoscut (29).

Ritmul de evacuare gastrică este în relație cu capacitatea de secreție a acidului, iar bolnavii cu ulcer duodenal, care secretă mai mult acid decît normal, tind să-și evacueze stomacul mai rapid. Nu se știe încă, dacă evacuarea anormal de rapidă a conținutului gastric în bulb, precede apariția ulcerului duodenal sau este consecința acestuia.

S-au descoperit și bolnavi la care evacuarea gastrică era încetinită sau chiar inhibată, cu toată perfuzia de acid în duoden și cu toată secreția crescută de acid. În aceste cazuri era vorba de bolnavi cu stenoză pilorică, la care acidifierea bulbului provoacă reacții similare cu cele de la bolnavii cu aclorhidrie.

Rezultatul evacuării gastrice excesiv de rapide este atît acidifierea mărită a conținutului alimentar, prin insuficiența sa tamponare la nivelul stomacului, cît și persistența anormală a secreției acide, chiar și după ce alimentele au ajuns în intestin. Acești factori contribuie la expunerea mucoasei bulbului la acțiunea nocivă a unor cantități anormale de acid.

Datele recente confirmă că la bolnavii cu ulcer duodenal se produce o evacuare gastrică rapidă, responsabilă de scăderea pH-ului bulbar.

— Evacuarea insuficientă a acidului din bulb la bolnavii cu ulcer duodenal este consecința unei diskinetizii duodenale. În mod normal, direcția de propagare a mișcărilor bulbului și a conținutului său este spre intestinul subțire. Există însă situații, atît în condiții normale cît și patologice, în care direcția se inversează, explicînd astfel refluxul conținutului gastric și duodenal în stomac. Asemenea cazuri sînt frecvent

întîlnite la bolnavii cu ulcer duodenal. Dar, pînă în prezent, nu există nici o dovadă care să demonstreze cu claritate existența unei tulburări a motilității duodenale, care să explice insuficiența evacuare a acidului din bulb la bolnavi cu ulcer duodenal. Mai mult chiar, unele cercetări dovedesc că, spre deosebire de subiecții normali, la bolnavii cu ulcer duodenal evacuarea acidului din bulb în jejun este mult mai rapidă.

Alte cercetări arată diferențe între motilitatea bulbului, pe de o parte, și regiunea postbulbară, pe de altă parte, cărora le corespund și diferențe de pH. Aceste mișcări ar împiedica refluarea conținutului duodenal alcalin în bulb sau ar favoriza staza bulbară.

Datele privind tulburarea motilității bulbare la bolnavii cu ulcer duodenal, incriminate drept cauze ale unei insuficiente evacuări de acid din bulb, sînt încă neconvingătoare (1).

#### *Tamponarea insuficientă a acidității chimului gastric*

Tamponarea insuficientă a acidității chimului gastric ar putea de asemenea să fie cauza excesului de aciditate de la nivelul bulbului duodenal. În condiții fiziologice  $\text{H}^+$  chimului gastric sînt tamponați prompt în duodenul superior de către bicarbonații din sucul pancreatic, bilă și secrețiile duodenale. La bolnavii cu ulcer duodenal secreția de bicarbonați ar putea fi inadecvată, din cauză că mucoasa jejunală nu răspunde la stimulul acid, receptorii pentru acid sînt deficienți sau, în sfîrșit, pentru că efectorii nervoși sau hormonal nu funcționează normal.

Cercetările efectuate au demonstrat însă că bolnavii cu ulcer duodenal au o capacitate crescută de a se



creta bicarbonați, concordantă cu creșterea secreției gastrice acide, iar acidifierea bulbului duodenal sau administrarea de secretină produc la cei cu ulcere duodenale un răspuns secretor de bicarbonați superior celui obținut la martori. La unii bolnavi cu ulcer duodenal, s-a constatat însă că introducerea de acid în duoden sau jejun nu produce un răspuns secretor de bicarbonați similar celui al martorilor, probabil din cauza existenței unor leziuni care blochează secreția de bicarbonați la stimuli acizi. Răspunsul secretor scăzut de bicarbonați este ameliorat după vagotomie.

Din aceste cercetări rezultă că la unii bolnavi cu ulcer duodenal, este posibilă existența diminuării capacității secretorii de bicarbonați dar nu s-a putut preciza dacă această tulburare secretorie este primară, familială, în care caz ar avea un rol important în patogenia bolii, sau este secundară expunerii îndelungate a mucoasei intestinului superior la acțiunea unor cantități crescute de acizi.

## Factorii de apărare

Factorii de apărare ai mucoasei duodenale sînt reprezentați de structura normală a epiteliului de acoperire și de proprietățile fizico-chimice ale mucusului care acoperă suprafața mucoasei, apărînd-o de influențele nocive mecanice, termice și mai ales de aciditatea chimului gastric. Acțiunea factorilor de agresiune este contracarată de regenerarea continuă a epiteliului de acoperire al mucoasei duodenale și de volumul și calitățile mucusului intens alcalin, secretat de către glandele Brunner.

Existența ulcerăției duodenale la bolnavii cu secreție gastrică acidă normală a pus problema unor defecte

ale mucoasei duodenale, sau a unor anomalii ale mecanismelor care protejează mucoasa împotriva acidității. Studii destul de modeste, efectuate pe bolnavi cu ulcer duodenal, nu au adus nici o dovadă din care să reiasă o stare preulceroasă a mucoasei. De altfel, nu au fost efectuate încă nici studii morfologice nici funcționale la bolnavii cu risc crescut de ulcer duodenal, care să ateste existența acestor stări.

Duodenita cronică a fost considerată o stare preulceroasă, dar nu s-au efectuat studii histologice sau funcționale, care să dovedească că afecțiunea ar constitui un antecedent cronologic al ulcerăției duodenale. Duodenita cronică, ca și gastrita cronică, sînt afecțiuni asociate cu tulburări ale secreției gastrice, care pot predispute la apariția ulcerățiilor gastro-duodenale. O acțiune combinată a acidului clorhidric și a sărurilor biliare pe această mucoasă lezată ar rupe mai ușor bariera duodenală.

Anomaliile mecanismelor de protecție a mucoasei duodenale și în special stratul de mucus deficitar, au fost considerate a deține un rol fundamental în producerea ulcerăției duodenale. S-a considerat chiar, că bolnavii cu ulcer duodenal și grupa sanguină 0 ar putea prezenta o alterare a mucusului duodenal. Au fost de asemenea descrise anumite diferențe în compoziția chimică și fizică a mucusului gastric la subiecții normali și bolnavii cu ulcer duodenal. Dar, pînă în prezent, nu există nici o dovadă convingătoare privind rolul grupei sanguine 0 sau al mucusului duodenal modificat în producerea ulcerăției duodenale; de altfel, în ultimii ani nu s-a realizat nici un progres deosebit în ceea ce privește precizarea rolului ulcerogen al acestor factori.

## Ipoteza activării enzimatice prelungite, în patogenia ulcerului gastro-duodenal

Prezentarea principalelor concepții actuale privind fiziopatologia ulcerului duodenal a demonstrat că producerea ulcerăției duodenale este consecința expunerii prelungite a mucoasei bulbare la cantități crescute de secreție gastrică acidă. Nu se poate produce ulcer duodenal fără o secreție acidă crescută și continuă, prezentă atât în perioadele digestive cât și în cele interdigestive. Hipersecreția gastrică acidă este consecința creșterii masei celulelor parietale sau a responsivității exagerate a acestor celule la stimulii lor fiziologici nervoși și umorali, sau a dereglării mecanismelor inhibitoare gastrice și/ sau duodenale care controlează secreția gastrică acidă. Dar la realizarea unui exces de acid în duoden contribuie, în afara hipersecreției gastrice, și tulburări în evacuarea chimului acid și tamponarea  $H^+$  în exces.

Analiza critică a dovezilor participării acestor variate tulburări la patogenia ulcerului duodenal a arătat că există încă multe aspecte insuficient clarificate și care necesită cercetări mai aprofundate în viitor. Cât privește importanța alterării mecanismelor de apărare ale mucoasei în patogenia ulcerului duodenal, s-a menționat că cercetările existente sînt încă insuficiente pentru a se putea aprecia rolul lor.

Patogenia ulcerului duodenal va putea fi lămurită numai după cunoașterea mecanismului intracelular de producere a secreției gastrice, una din problemele încă controversate. Date recente sugerează că histamina ar fi mediatorul final al tuturor stimulilor, indiferent de natura lor (2)

și că stimularea secreției acide este o funcție fiziologică a histaminei. De altfel se pare că atât gastrina cât și insulina măresc secreția acidă numai prin intermediul histaminei (Mc Intosh cit. 2). Aceste rezultate, precum și observațiile noastre privind importanța anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică în secreția acidă și activitatea ei crescută la bolnavii cu ulcer duodenal (3), par a dovedi importanța deosebită a interrelației dintre anhidraza carbonică, histamină, calciu. Pentru studiul acestor interrelații am întreprins o serie de cercetări *in vitro* și *in vivo* asupra activatorilor și inhibitorilor anhidrazei carbonice pure și a celei din hematii și din mucoasa gastrică umană.

În cadrul studiilor *in vitro*, am urmărit acțiunea histaminei și acetazolamidei asupra preparatelor de enzimă pură, de extract eritrocitar și de mucoasă gastrică umană, după tehnica enzimă-inhibitor, descrisă de Warren și Wiley (1); iar evaluarea activității anhidrazei carbonice s-a făcut după metoda electrometrică Wilbur-Andersen (4), modificată. Histamina a provocat creșterea semnificativă a activității anhidrazei carbonice pure și a celei din hematii și mucoasa gastrică. Adăugarea de acetazolamidă *in vitro*, preparatelor de anhidrază carbonică pură, din hematii și din mucoasa gastrică umană, a provocat inhibiția puternică a activității enzimei. Dar dacă enzima este supusă *in vitro* acțiunii concomitente a histaminei și acetazolamidei, se observă că histamina activează puternic enzima, iar inhibiția produsă de acetazolamidă este foarte slabă și nesemnificativă.

Studiile noastre *in vivo* au cuprins determinări ale activității anhidrazei carbonice eritrocitare înainte și



după administrarea de histamină și a activității enzimei în fragmente biopsice de mucoasă gastrică recoltate cu fibroscopul gastro-intestinal Olympus GIF D<sub>3</sub>, de la un lot de bolnavi cu ulcer duodenal, înainte și după administrarea de histamină. Rezultatele noastre arată că și *in vivo*, la fel ca și *in vitro*, histamina poate activa direct anhidraza carbonică din hematii și din mucoasa gastrică. Observațiile noastre clinice asupra bolnavilor cu ulcer duodenal au confirmat totodată că nu este vorba de o activare enzimatică de scurtă durată, ci de una extrem de prelungită (fig. 94). Astfel, la un lot de bolnavi cu ulcer duodenal, după stimulare cu histamină, nu am mai

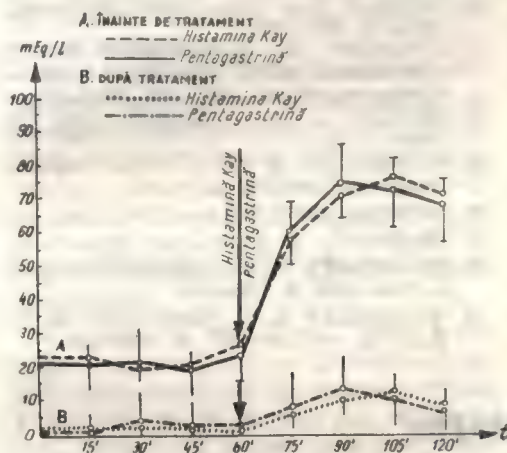


Fig. 94 — Modificările concentrației  $H^+$  din secreția bazală și stimulată maximal cu histamină și pentagastrină după tratamentul cu acetazolamidă la bolnavi cu ulcer duodenal.

reușit să inhibăm activitatea anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică, cu toate că am administrat acetazolamidă timp de cel puțin două săptămâni. Cercetările efectuate pe alte loturi de bolnavi cu ulcer duodenal,

au arătat că aceleași rezultate se obțin și prin stimulare repetată a secreției gastrice cu pentagastrină sau insulină și calciu.

Aceste constatări ne-au dus la concluzia că histamina, calciul și pentagastrina, administrate câteva zile la rând, activează anhidraza carbonică din mucoasa gastrică pe o durată de cel puțin două săptămâni, pe rioadă în care acetazolamida — inhibitor specific al anhidrazei carbonice — nu reușește să-și manifeste efectul specific.

Persistența activării enzimei la bolnavii cu ulcer duodenal evocă asemănarea cu o criză ulcerosă, dovadă în primul rând participarea histaminei în patogenia ulcerului duodenal. Această constatare mai sugerează de asemenea că modificările fiziologice sau patologice ale nivelului histaminei sau calciului, de cauză endo- sau exogenă, ar putea influența activitatea anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică și, corespunzător, valorile secreției acide. Prezența acestui proces de activare enzimatică prelungită ar putea aduce noi explicații privind mecanismele biologice ale hipersecreției acide gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal și ar putea contribui la elucidarea patogeniei ulcerelor experimentale, a ulcerelor la hiperparatiroidieni, osteoartrozici, copiii cu hipercalcemie ca urmare a administrării unor cantități excesive de vitamină D<sub>2</sub> și de calciu, precum și apariția crizelor dure-roase de ulcer consecutiv unor cure balneare, sau a expunerii la raze U.V. etc.

În continuare sînt necesare noi cercetări, efectuate de echipe multidisciplinare de cercetători, pentru rezolvarea acestor probleme fundamentale pentru elucidarea patogeniei ulcerului duodenal.

## Bibliografie selectivă

1. ANDERSSON S., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1966, 51, 10—17.
2. BARON J. H. — *Clin. Gastroent.*, 1973, 2, 293—314.
3. BECKER H. D., REEDER D. D., THOMPSON J. C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1973, 143, 238—240.
4. CARD W. L., MARX I. N. — *Clin. Sci.*, 1960, 19, 147—163.
5. COWLEY D. J., HANSHEY J., KROMAN M. G., ROYSTON C. M. S., BARON G. H. — *B. C. Gastroent.*, 1973, 5, 63.
6. DEBAS H. T., WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1975, 68, 687—690.
7. DRAGSTEDT L. R. — *Arch. Surg.*, 1942, 44, 439—451.
8. GILLESPIE I. E., KAY A. W. — *Brit. med. J.*, 1961, 1, 1557—1560.
9. GREGORY R. A., IVY A. C. — *Ouart. J. exp. Physiol.*, 1941, 31, 111—128.
10. GROSSMAN M. I., KIRSNER J. B., GILLESPIE I. E. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 14—26.
11. GROSSMAN M. I., KONTUREK S. J. — *Scand. J. Gastroenterol.*, 1974, 9, 229—302.
12. GROSSMAN M. I. — Neural and Hormonal Stimulation of Acid Secretion. In: „Handbook of Physiology“ (cap. „Alimentary Canal Secretion“) (sub red. Code C. F.), American Physiological Society, Washington, 1967, p. 835—863.
13. HINDALE J. G., ENGEL J. J., WILSON D. E. — *Prostaglandins*, 1974, 6, 459—500.
14. HUNT J. N., KAY A. W. — *Brit. med. J.*, 1954, II, 1444—1446.
15. JOHNSTON D. H. — *Bull. Gastro-intest. Endosc.*, 1964, 10, 11—14.
16. KONTUREK S. J., KAESS H., KWIECIEN N., RADECKI T. — *Amer. J. Physiol.*, (sub tipar).
17. LAMBERT R., MARTIN F., VAGNE M. — *Digestion*, 1968, 1, 65—77.
18. LEVIN E., KIRSNER J. B., PALMER W. L. — *Gastroenterology*, 1951, 19, 88—98.
19. Mc GUIGAN J. E., TRUDEAU W. L. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 64—66.
20. PANAITESCU GH. — Ulcerul gastric și duodenal. In: „Medicina internă“ (sub red. Bruckner I.), vol. II, Edit. medicală, 1980, p. 31—68.
21. PUȘCAȘ I. — Inhibiția secreției gastrice acide prin acetazolamidă, Teză de doctorat, I. M. Timișoara, 1971.
22. PUȘCAȘ I. — *Med. internă (Buc.)*, 1973, 10, 1243—1253.
23. PUȘCAȘ I. — L'anhydrase carbonique et la sécrétion gastrique acide, V Congreso Mundial de Gastroenterologia, Ciudad de Mexico, 13—18.X.1974, p. 117.
24. RUNE S. J. — *Acta hepato-gastroent.*, 1972, 19, 386—387.
25. STANDEY M. D., CALSOW R. F., GROSSMAN M. I., JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 264—269.
26. TONGEN L. A. — *Surgery*, 1950, 28, 1009—1015.
27. WORMSLEY K. G. — *Acta hepato-gastroent.*, 1973, 20, 91.
28. WORMSLEY K. G. — *Gut.*, 1974, 15, 59—81.
29. WORMSLEY K. G., GROSSMAN M. I. — *Gut*, 1965, 6, 427—435.
30. WORMSLEY K. G., MAHONEY M. P., KAY G. — *Gut*, 1967, 8, 475—481.

## Fiziopatologia ulcerului hepatogen

Termenul de ulcer hepatogen a fost folosit pentru prima dată în anul 1946 de către Jahn (12, 13), dar legătura dintre bolile de ficat și cele de stomac era presupusă încă de către Hanot (1894) și Hayem (1898). Cu toate acestea, numai creșterea incidenței ulcerului în anii de război și înmulțirea extraordinară a cazurilor de hepatită epidemică au atras atenția cercetătorilor în legătură cu această corelație. O analiză statistică efectuată în ultimii ani demon-

strează că frecvența ulcerului gastric este semnificativ mai mare la bolnavii cu ciroză hepatică decât la restul populației, această frecvență crescută a ulcerului gastric depășind cu mult pe cea a ulcerului duodenal.

Cercetările efectuate de autori prestigioși, care au studiat amănunțit această asociere patologică aducând mari contribuții la explicarea mecanismelor patogenetice legate de producerea ulcerelor hepatogene (8), au menționat o serie de factori care



îngreuiază stabilirea incidenței precise a ulcerelor la bolnavii cu afecțiuni hepatice. În acest sens, este bine cunoscut faptul că simptomatologia clinică a bolnavilor hepatici care prezintă și ulcere gastro-duodenale este atipică, lipsită de periodicitatea dureroasă mare sau mică și cu evoluția presărată de complicații, dintre care cea mai frecventă este hemoragia. Frecvența acestor hemoragii contribuie de asemenea la modificarea tabloului clinic, atât al bolii de bază cât mai ales al ulcerului.

Sub aspect radiologic, ulcerul gastric hepatogen este ușor de diagnosticat, dar în cazul ulcerelor duodenale rezultatele fals pozitive sînt destul de frecvente, singura posibilitate de evitare a acestor erori fiind examenul endoscopic.

Sub aspect evolutiv, incidența ulcerelor hepatogene crește odată cu evoluția hepatopatiilor. Acest tip de ulcer este extrem de frecvent depistat la autopsia bolnavilor decedați cu ciroză hepatică, comparativ cu frecvența cunoscută a ulcerului la bolnavii hepatici în diferite stadii precirotice.

Cu toate că în ultimul timp frecvența asocierii dintre ulcerele și afecțiunile hepatice (în special ciroze) a fost din ce în ce mai des relatată, mai există încă autori care neagă interrelația ulcer-ciroză (15).

Unul din factorii căruia i se atribuie un rol central în apariția ulcerelor la bolnavii hepatici este alcoolul, deși mare parte din autorii contemporani neagă rolul concret al alcoolului în geneza ulcerului (16). Pe de altă parte, alți autori consideră alcoolul ca o noxă bipolară (8), lezînd atât ficatul cât și stomacul.

Unii autori consideră că nu numai ciroza favorizează dezvoltarea ulcerului, dar și ulcerele gastro-duodenale ar putea favoriza dezvoltarea ciro-

zelor, prin acțiunea unor factori distrofici și inflamatori. Asemenea ipoteze, care nu au putut fi demonstrate experimental (2), pot fi considerate greșite, marea majoritate a autorilor admitînd doar posibilitatea că hepatopatiile avansate, în special ciroza, pot să favorizeze dezvoltarea ulcerului.

## Patogenia ulcerului hepatogen

O contribuție deosebită la descifrarea patogeniei ulcerului hepatogen au adus experiențele efectuate pe animale, în special pe cele antrectomizate, după intoxicația cu tetraclorură de carbon. Diferitele intervenții portale experimentale, ca de exemplu realizarea anastomozei porto-cave, transpoziția porto-cavă, precum și staza venoasă în teritoriul gastric, sugerează rolul secreției gastrice acide în declanșarea ulcerului hepatogen. Astfel, la cîinii și șobolanii la care s-au efectuat transpoziții porto-cave și la cîinii la care s-au făcut ocluzii porto-cave, s-au produs creșteri atât ale secreției bazale cât și ale celei posthistaminice (21). Realizarea unei staze venoase în teritoriul gastric (prin ligatura venei splenice, a gastrice stîngi și a gastroepiploicei drepte), a provocat de asemenea ulcer la cîini (8).

Cercetări clinice și experimentale au încercat să precizeze rolul gastrinei și al histaminei în producerea ulcerelor hepatogene.

*Gastrina*, al cărei rol în secreția gastrică acidă a fost destul de bine conturat în ultimul timp, se pare că nu ar interveni în producerea ulcerelor hepatogene.

Această afirmație se bazează pe următoarele argumente:

1. hiperaciditatea se menține la cîinii cu anastomoză porto-cavă după antrectomie;

2. gastrectomia totală nu influențează secreția micului stomac Heidenhain;

3. nu se observă diferențe între acțiunea gastrinei administrată intravenos sau intraportal (1);

4. bolnavii cu ciroză, la care se introduc alimente lichide direct în jejun, reacționează prin hipersecreție acidă;

5. gastrina nu se metabolizează în ficat (3).

*Histamina* deține însă un rol bine precizat în producerea ulcerelor hepatogene, atestat pe baza următoarelor argumente (8);

1. Eliminarea urinară crescută de histamină și metaboliți ai acesteia după un prânz de probă și creșterea histaminei la ciini cu șunt porto-cav. La ciinii normali, după prânzul de probă se produce creșterea histaminemiei atât în sângele portal cât și în cel din peretele duodenal.

2. Creșterea degradării hepatice a histaminei este bine demonstrată, histaminmetiltransferaza fiind prima enzimă care catalizează reacția histaminei cu metionina, rezultând metilhistamină și homocisteină. Dacă histamina este produsă în mod normal și ficatul este scos din circuit, crește mult nivelul histaminemiei în vena suprahepatică (7).

3. La șobolani se observă creșterea histaminei în mucoasa gastrică după efectuarea șuntului porto-cav (4, 6), fapt contestat de alți autori, care au marcat histamina cu  $^{14}\text{C}$  și nu au observat o captare mai intensă de către mucoasa gastrică a animalelor cu șunt porto-cav comparativ cu animalele normale.

Dovezile împotriva rolului histaminei sînt mai puține (8) și se rezumă la constatarea că prin determinarea fluorometrică a histaminei nu s-au găsit valori mai mari la oamenii normali comparativ cu cei cu anastomoză porto-cavă. Al doilea ar-

gument constă în faptul că la ciinii cu transpoziție hepatică și mic stomac Heidenhain s-a demonstrat creșterea secreției acide chiar în condiții bazale, nestimulate prin histamină. Aceste argumente nu sînt însă convingătoare, deoarece s-a demonstrat creșterea sintezei de histamină în mucoasa acestor bolnavi.

Datele experimentale menționate arată că excluderea ficatului din circuitul porto-cav determină constant hiperaciditate. La om este totuși dificil de apreciat rolul histaminei în producerea ulcerelor hepatogene, în primul rînd pentru că majoritatea bolnavilor cu hepatopatii nu au secreție gastrică acidă crescută, ci mai degrabă normală sau scăzută. Aceasta sugerează că în ulcerile hepatogene nu este vorba de un dezechilibru între factorii de agresiune acidă și cei de rezistență a mucoasei, prin intensificarea primilor, ci mai degrabă o scădere a rezistenței mucoasei gastrice.

### Secreția gastrică acidă la bolnavii cu ciroză hepatică

Unul din primii autori care au studiat secreția acidă la bolnavii cu ciroză, Ieva a găsit că 71% din bolnavii cirofici prezentau valori scăzute ale secreției acide (8). Alți autori (3) au raportat de asemenea că la majoritatea bolnavilor cu ciroză hepatică era scăzută atât secreția bazală cât și cea stimulată cu histamină, pentagastrină sau insulină (12), concomitent fiind scăzut constant și pepsinogenul. Rezultatele obținute la bolnavii cu hepatopatii cronice, care au demonstrat scăderea secreției gastrice acide, diferă radical de rezultatele experimentale care au evidențiat creșterea secreției acide la animalele cărora li s-au efectuat anastomoze porto-cave. Realizarea unei anastomoze porto-cave la bolna-



vii cu ciroză hepatică nu a produs modificări esențiale în secreția gastrică, menținându-se valorile scăzute dinaintea intervenției (5). Doar la un număr redus de bolnavi s-au produs creșteri ușoare ale secreției bazale, fără semnificație statistică (17). Creșterea nesemnificativă a secreției bazale nu poate constitui însă un argument, pentru că ea poate fi spontană crescută sau scăzută. Se poate trage concluzia că incidența ulcerului la bolnavii cu ciroză operați, precum și la cei neoperați, este aproximativ egală și că insuficiența hepatică cronică, cu toată aciditatea constant scăzută, reprezintă o condiție pentru apariția ulcerului hepatogen, în care anastomoza nu poate avea decât cel mult un rol favorizant.

Diferențele menționate, între modificările secreției gastrice acide la cirofici și la animale cărora li s-a realizat un șunt porto-cav, se datorează faptului că rezultatele experimentale sînt obținute în condițiile unui ficat normal funcțional. De altfel producerea experimentală a unei insuficiențe hepatice cronice, cu afectare parenchimatooasă, duce la scăderea secreției gastrice acide, alături a celei bazale cît și a celei stimulate. Dintre metodele mai frecvent folosite în producerea experimentală a insuficienței hepatice menționăm: ligatura arterei hepatice, iradierea masivă a ficatului, intoxicația cu tetraclorură de carbon sau ocluzia progresivă a venei hepatice (18).

#### **Factorii de apărare a mucoasei gastrice la bolnavii cu ciroză hepatică**

Importanța scăderii rezistenței mucoasei gastrice, la bolnavii cu hepatopatii cronice care prezintă și ulcere, a fost sugerată de valorile scăzute ale acidității gastrice întîlnite la

acești bolnavi. După Gheorghiu (8) incidența crescută a ulcerului la cirofici, în condițiile unor valori scăzute ale acidității, conduce la evaluarea funcțională a rezistenței mucoasei. Ipoteza permite elucidarea discrepanței dintre incidența ulcerului și hipoaciditate și sprijină conceptul că ulcerul hepatogen este un ulcer distrofic, diferențiindu-se astfel de alte ulcere. Sub aspect evolutiv se consideră că, paralel cu insuficiența hepatică cronică, scade atît rezistența mucoasei cît și capacitatea secretorie gastrică, explicînd astfel ineficiența ectorilor în fața stimulilor exogeni (teste funcționale) și endogeni (prin șunt porto-cav) la cirofici.

În geneza ulcerelor hepatogene pot fi discutați mai mulți factori și anume: modificările vasculare, staza portală, gastrita cronică și metabolismul proteic perturbat (8).

Rolul factorului pur vascular în aceste ulcere este destul de limitat, de asemenea rolul aterosclerozei este la fel de greu de admis, deoarece existența inițială a unor modificări vasculare morfofuncționale nu pare deloc probabilă, dat fiind că sub aspectul vîrstei, apariția cirozei precede ateroscleroza.

Rolul patogenetic al hipertensiunii portale la ciroficii decompensați este de asemenea contestat ca factor ulcerogenetic (8), iar anastomoza porto-cavă nu pare să mărească incidența ulcerului. Alți autori (20) susțin că staza portală ar favoriza localizarea gastrică a ulcerului sau dezvoltarea unei gastrite.

Rolul gastritei preexistente în ulcerele hepatogene este de asemenea controversat. Este greu de susținut o incidență crescută a gastritei la bolnavii cu ciroză hepatică, atît timp cît modificările histologice ale mucoasei gastrice sînt atît de frecvente și la indivizii sănătoși. Modificările

patologice ale mucoasei gastrice sînt mai des întîlnite la bolnavii cu hepatită acută (14, 19), iar frecvența etilismului ca factor ulcerogen la cirofici este nesemnificativă (8).

Rolul tulburărilor metabolismului proteic ca factor de reducere a rezistenței mucoasei gastrice este considerat a fi de cea mai mare importanță. Aceste tulburări ar produce scăderea rezistenței mucoasei gastrice prin: degradarea proteică anormală (13), spolierea de glicogen a ficatului (12), dar mai ales prin hipoproteinemia specifică a ciroficilor.

Pe plan experimental este bine cunoscut rolul carenței nutriționale în producerea ulcerelor (10), iar la om este de asemenea bine dovedită importanța subalimentației cronice și a carențelor vitaminice în apariția ulcerelor (ulcere de foame). Nu s-a stabilit încă o corelație între starea nutrițională a bolnavilor și incidența acestor ulcere.

La om, se admite că reducerea importantă a sintezei proteice poate produce atît modificări ale celulelor mucoasei gastrice, cît și un deficit de glicoproteine din mucus (8). Rolul mucusului în producerea ulcerelor hepatogene este sugerat de faptul că nici aciditatea și nici scăderea rezistenței mucoasei gastrice nu au putut fi încă confirmate. Se presupune astfel că scăderea cu precădere a proteinelor la cirofici, ar putea constitui o cauză a scăderii cantitative și a modificării calității mucusului la bolnavii cu ciroză hepatică (9).

Pe baza cunoștințelor acumulate privind patogenia ulcerului hepatogen se pot afirma următoarele (8):

1. Majoritatea autorilor au găsit la cirofici valori scăzute ale acidității, atît a celei bazele cît și a celei stimulate cu histamină, pentagastrină sau insulină.

2. Datele clinice și cele experimentale sînt în netă discordanță, anastomoza experimentală porto-cavă, în condițiile unui ficat integru, mărește aciditatea gastrică, iar o leziune parenchimotoasă extinsă și cronică o micșorează.

### 3. Raportul

acid clorhidric + pepsină

rezistența epitelială + circulație + mucus

se modifică prin scăderea numitorului, respectiv, a factorilor de rezistență.

Rezultatele clinice și experimentale duc la concluzia că afectarea mucoasei gastrice este secundară. Afectării hepatice și se produce prin scăderea sintezei proteice și enzimatică. Leziunea glandelor fundice reduce secreția acidă, în timp ce afectarea celulelor mucosecretorii scade capacitatea de rezistență a mucoasei gastrice, ducînd la apariția ulceratiilor, aceasta constituind modalitatea de producere a ulcerelor hepatogene. Intervențiile experimentale porto-cave, realizate la animale cu ficat sănătos, produc ulcere prin agresiune clorhidro-peptică, condițiile experimentale reproducînd mai mult mecanismele apariției ulcerului duodenal. Alterarea funcției hepatice reduce rezistența mucoasei gastrice, dar producerea leziunilor ține de alterarea secreției de mucus (8). Tulburările de circulație, staza venoasă și gastrita ar fi factori patogenetici secundari.

### Bibliografie selectivă

1. AMURE B. O., GINSBURG M. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1964, 23, 476.
2. BAUER A. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1953, 79, 1.

3. CLARKE J. S., HART J. C., OZERAN R. S. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, 118, 97.
4. DAVENPORT H. W. — *Gut*, 1965, 6, 513.
5. FIKRY M. E. — *J. trop. Med. Hyg.*, 1964, 67, 204.



6. FISCHER J. E., SNYDER S. H. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1 334.
7. GHEORGHIU T. — Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des hepatogenen Ulkus. Bedeutung der Sekretionsstörungen der Magen-Mukosubstanzen, Habilitationsschrift, Universität, Köln, 1972.
8. GHEORGHIU T., FROTZ H., KLIBIN H. J., HUBNER G. — Des hepatogene Ulkus. Magenschleim und Ulzerogenese, Gerhard Witzstrok, Baden-Baden-Bruxelles, 1974.
9. GREENSPAN E. M., LEHMAN R., GRAFF M. M., SCHONBACH E. — *Cancer (Philad.)*, 1951, 4, 972.
10. HOELZEL F., DA COSTA E. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1932, 29, 382.
11. IEVA J. — *Virchows Arch. path. Anat.*, 1893, 132, 490.
12. JAHN D. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1949, 74, 229.
13. KAUFMANN W. — *Dtsch. Z. Verdau — u. Stoffwechselkr.*, 1944, 5, 76.
14. KRENTZ K. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1966, 5, 249.
15. MacDONALD R. A., MALLORY C. K. — *Amer. J. Med.*, 1958, 24, 334.
16. MacKAY I. R. — *Med. J. Aust.*, 1966, 2, 372.
17. OSTROW J. D., TIMMERMAN R. J., GRAY S. J. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 303.
18. ORLOFF M. F., WINDSOR C. W. O. — *Ann. Surg.*, 1966, 164, 69.
19. PALMER E. D. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1951, 18, 323.
20. PALMER E. D. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1957, 2, 31.
21. POPPER H. L., JEFFERSON M. C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, 83, 67.

## Fiziopatologia secreției gastrinei

Studiile radioimunologice introduse pe scară largă în practică în ultimul deceniu au dus la proliferarea datelor clinice privind modificările gastrinemiei în cursul diferitelor afecțiuni. În pofida acestor cercetări, rolul patogenetic al gastrinei nu a fost definit decât în cadrul sindromului Zollinger-Ellison, evaluarea rolului gastrinei într-o serie de alte afecțiuni fiind mai mult speculativă. Ca urmare, marea speranță a gastroenterologilor de a rezolva problema patogeniei ulcerului a rămas neîndeplinită (44).

Modificările gastrinemiei întâlnite în clinică sînt predominant de tipul hipersecreției (hipergastrinemii), însoțite de hiper-, sau hipo-aciditate gastrică.

### Hipergastrinemii cu hiperaciditate

#### Sindromul Zollinger-Ellison (S.Z-E)

Asocierea tumorilor pancreatice cu hipersecreția gastrică acidă a fost semnalată de Seiler și Zininger

(1946) apoi de Forty și Barret (1952), dar primii care au presupus existența unui factor pancreatic ulcerogen au fost Zollinger și Ellison în anul 1955 (29, 34). Studiile ulterioare, efectuate de Gregory și Tracy (11, 12, 13), au demonstrat că acest factor este gastrina, extrasă din țesutul tumoral sub multiple forme moleculare, hormon ce poate reproduce toate elementele S.Z—E: hipersecreția gastrică acidă, ulcerele gastro-duodenale severe, recidivante și diareea profuză. Ulterior, s-au acumulat o serie de date fiziopatologice, imunologice și histopatologice, permițînd caracterizarea mai exactă a S.Z—E. În lumina acestor rezultate, S.Z—E se definește prin existența tumorii sau hiperplaziei celulelor endocrine secretoare de gastrină, de regulă cu sediul pancreatic (existînd însă și alte localizări), evoluînd clinic cu hipersecreție gastrică acidă, ulceratii gastro-duodenale severe, atipice ca număr, localizare, dimensiuni, răspuns terapeutic, cu tendință exprimată la recidivare și diaree de intensitate

variabilă, asociată sau nu cu steato-ree (5, 27, 29, 34, 36). Considerat inițial ca o raritate, prin ameliorarea mijloacelor de diagnostic s-a ajuns ca în anul 1978 să fie publicate peste 2 000 de cazuri (29). Sindromul este mai frecvent la bărbați decât la femei, raportul fiind de 6 bărbați la 4 femei și a fost observat la toate grupele de vîrstă, predominînd însă între 30—40 ani. Diagnosticul S.Z—E se poate face astăzi relativ precoce, uneori chiar și în absența ulcerărilor (27), iar terapeutică, alături de gastrectomia totală, preconizată pînă nu de mult ca tratament radical, a impus recent mijloace medicamentoase, care s-au dovedit a avea efecte utile, cel puțin în tratamentele de scurtă durată (27, 1, 34).

Sindromul Zollinger-Ellison este consecința hipersecreției de gastrină. După cum s-a menționat la capitolul „Reglarea secreției gastrice“, studiile imunohistochimice au demonstrat că celulele care secretă gastrină (celulele G) sînt localizate la nivelul porțiunii medii a glandelor pilorice și antrale, numărul lor reducîndu-se progresiv în duodenul proximal și fiind rare în mucoasa jejunală (5, 42). Aria oxintină a stomacului nu conține celule endocrine secretoare de gastrină, iar prezența normală a acestor celule la nivelul pancreasului este controversată (42).

Hipergastrinemia este frecvent consecința unor tumori secretante de gastrină (gastrinoame). Dar nu toate hipergastrinemiile au origine tumorală, hiperplazia și/sau hiperfuncția celulelor G antrale pot de asemenea determina creșteri importante ale gastrinemiei (7, 28, 42), realizînd tabloul clinic al S.Z—E. De aceea, unii autori clasifică S.Z—E în: tipul I, realizat prin hiperplazia celulelor endocrine antrale, evoluînd cu hiperaciditate gastrică și hipergastrinemie și tipul II, realizat de prezența unei

tumori secretante de gastrină. Diferența între aceste două tipuri este de ordin morfologic, iar diferențierea lor clinică se face cu ajutorul testelor secretorii și imunologice. Unii autori susțin că hiperplazia celulelor G antrale este o entitate rară (42), puțin reprezentată o formă particulară a ulcerului duodenal. În afară de gastrină, gastrinomul poate produce și alți hormoni, iar alte tumori endocrine pot produce și gastrină, așa cum va fi expus în subcapitolul privind relația S.Z—E cu alte afecțiuni endocrine.

Gastrinomul, de cele mai multe ori, este localizat pancreatic, mai rar duodenal sau gastric și excepțional extradigestiv (mai ales cînd apare în cadrul adenomatozei endocrine multiple). Dimensiunile tumorii sînt variabile, de la cîteva mm la peste 20 cm diametru. În 30—50% din cazuri tumoarea este unică și se localizează la nivelul capului pancreatic; localizarea în corpul sau porțiunea caudală a glandei este mai neobișnuită. Structura histopatologică a gastrinoamelor este trabeculară sau nesistemată, asemănătoare tumorilor carcinoide. Argirofilia nu este întotdeauna caracteristică histochimic, motiv pentru care se numesc și tumori carcinoide neargentafine. În ceea ce privește originea celulară, se admite că uneori tumoarea se dezvoltă din celulele pancreatice insulare non-beta (celulele delta) (6, 29, 35), și de regulă, exceptînd cazurile de asociere gastrinom-insulinom, nu conține insulină, fiind definită ca o tumoare insulară non-beta, iar alteori tumoarea derivă din celulele G antrale și duodenale, normal prezente la aceste niveluri. Celulele G antrale și delta pancreatice constituie două populații diferite. În privința comportamentului biologic, 2/3 din gastrinoame sînt maligne și metastazante. Metastazele, care sînt de ase-



menea secretante, interesează limfaticele regionale, splina, ficatul, peritoneul, diseminarea la distanță fiind posibilă dar rară (27).

Gastrina este produsul endocrin major al acestor tumori, alături de care s-a evidențiat în ultimul timp prezența altor secreții endocrine, datorită altor elemente celulare. Astfel, în unele cazuri s-a evidențiat prezența celulelor secretoare de somatostatină (celulele D), în 50% din cazuri există celulele producătoare de polipeptid pancreatic, celule secretoare de insulină sînt prezente în 20% din tumori, iar celulele care secretă ACTH în 33%. Mai rar, tumoarea poate conține celule secretoare de glucagon. Se consideră că în toate aceste cazuri, țesutul tumoral este constituit din celule imature, pluripotente (5).

Sîndromul Zollinger-Ellison poate apare ca o entitate izolată, sau în cadrul adenomatozei endocrine multiple tip I, asociat cu alte tumori insulare sau cu hiperparatiroidismul. Caracteristica și semnificația acestor asocieri vor fi discutate ulterior.

#### *Modificările morfopatologice ale mucoasei gastro-intestinale*

Modificările morfopatologice ale mucoasei gastro-intestinale în S.Z—E se datorează hipergastrinemiei și se caracterizează prin prezența ulcerărilor și a hiperplaziei celulelor parietale și principale. Ulcerațiile care apar în cadrul S.Z—E sînt unice sau multiple, de dimensiuni variabile, cu localizare adeseori atipică (esofagiană, postbulbară), evoluție clinică severă, tendință exprimată la perforație și hemoragie, răspuns slab terapeutic și caracter recidivant.

Hiperplazia celulelor parietale și principale se datorează efectului trofic al hipergastrinemiei, mai interesante fiind elementele parietale comparativ cu cele principale. Masa ce-

lulelor parietale crește de 6 ori față de normal și de 3 ori față de valorile de la bolnavii cu ulcer duodenal, iar limita dintre aria oxintică și cea antrală se deplasează distal. Alături de hiperplazie, pot apărea infiltrate eozinofile și polimorfonucleare, edemul mucoasei, hemoragii și eroziuni superficiale multiple care se extind asupra mucoasei duodeno-jejunale. Glandele Brunner pot prezenta modificări degenerative, cu denudarea vilozităților și se pot extinde distal de ligamentul Treitz, unde nu se găsesc în mod normal. Mucoasa duodeno-jejunală prezintă modificări inflamatorii în 30% din cazuri, uneori apărînd metaplazia gastrică a epiteliului intestinal.

#### *Secreția de gastrină și alți hormoni gastro-intestinali*

Rolul patogenetic al hipergastrinemiei în S.Z—E este bine argumentat (5, 7, 23, 27, 29, 42). Nivelul normal al gastrinemiei bazale totale ( $G-17 + G-34$ ) variază între 50—150 pg/ml, din care 5—10% este reprezentată de forma moleculară G-17, implicată în reglarea secreției post-alimentare. Datorită producției tumorale anarhice, în S.Z—E nivelul gastrinemiei bazale crește de obicei la valori de peste 1 000 pg/zi, dar trebuie menționat că aproximativ 30—40% din bolnavii cu S.Z—E evoluează cu gastrinemia bazală între 100—500 pg/ml. Hiperplazia celulelor G antrale evoluează cu valori mai mult sau mai puțin crescute ale gastrinemiei bazale, iar 10% din bolnavii cu ulcer duodenal prezintă o gastrinemie între aceste limite. Pentru diferențierea acestor stări de S.Z—E, se folosesc testele de provocare cu secretină, calciu și glucagon.

*Testul cu secretină.* Secretina, administrată în doză de 3 U/kg i.v. sau în perfuzie, determină o eliberare pa-

radoxală de gastrină din țesutul tumoral (hormonul fiind în condiții normale inhibitor al eliberării de gastrină). În caz de răspuns pozitiv, gastrinemia bazală crește cu peste 100% față de valoarea inițială. Un asemenea răspuns pozitiv poate apărea însă și la bolnavii cu ulcer duodenal, de aceea unii consideră că valoarea discriminativă a testului este limitată (37, 42). Alți autori susțin însă că prin aplicarea judicioasă a testelor de secreție, în context cu datele clinice, diagnosticul gastrinomului se poate stabili în peste 90% din cazuri.

**Testul cu calciu.** Administrarea i.v. de calciu în doze de 12—15 mg/kg corp produce creșterea de 3—4 ori a gastrinemiei bazale, acompaniată de creșterea secreției gastrice acide, asemănătoare stimulării maximele cu histamină. Creșterea gastrinemiei bazale după stimularea cu calciu la valori de peste 400 pg/ml se consideră a fi specifică pentru gastrinom (42), mai ales dacă rezultatele hormonale sînt coroborate cu modificările secreției gastrice acide, întrucît în mod normal, calciul produce creșterea mult mai slabă a secreției gastrice acide comparativ cu stimularea maximală cu histamină sau pentagastrină (aproximativ 40% din valoarea acestora). Răspunsurile pozitive din partea bolnavilor cu ulcer duodenal sînt mai frecvente decît în cazul secreției, motiv pentru care valoarea acestui test este contestată de unii (37, 42), dar acceptată de alții (7).

**Testul cu glucagon.** Administrarea i.v. a glucagonului în doză de 1 mg produce un efect similar secreției la bolnavii cu gastrinom, utilizarea acestui test fiind limitată de aspectele descrise mai sus (suprapunerea valorilor de la bolnavii cu gastrinom și ulcer duodenal).

**Testul alimentar.** Se cunoaște faptul că alimentația declanșează elibe-

rarea promptă a gastrinei (5, 7, 14, 23). În S.Z.-E eliberarea postalimentară de gastrină este nesemnificativă (42), în schimb, ea este exprimată la bolnavii cu ulcer duodenal și hiperplazia celulelor G antrale. Testul alimentar produce însă elevarea semnificativă a gastrinemiei la bolnavii cu gastrectomie parțială, avînd gastrinom confirmat în prealabil.

Valorile gastrinemiei bazale de peste 600 pg/ml sînt caracteristice S.Z.-E, în aceste cazuri nemaifiind necesară efectuarea testelor de provocare (42). Forma circulantă majoră a gastrinei în S.Z.-E este G-34.

Hipergastrinemia nu este specifică S.Z.-E, elevări marcate ale gastrinemiei fiind prezente și la bolnavii cu anemie pernicioasă (datorită hiperplaziei celulelor G antrale și a lipsei inhibiției eliberării de gastrină prin acidul clorhidric), în gastrita atrofică, la bolnavii cu antru izolat și reținut și după vagotomie. În toate aceste cazuri caracteristică este lipsa de relație dintre hipergastrinemie și valorile secreției gastrice acide. Din țesutul tumoral s-au izolat o serie de forme moleculare distincte, alături de forme majore (G-17 și G-34), s-au identificat big big gastrina și mini-gastrinele, componenta I, care, deși evidențiabile imunologic, sînt inactive biologic, necontribuind la realizarea tulburărilor caracteristice ale S.Z.-E (11, 13, 44, 45).

Tratamentul de elecție al gastrinomului fiind gastrectomia totală combinată cu excizia tumorii, urmărirea postoperatorie a nivelului gastrinemiei este de o deosebită valoare clinică-evolutivă (34). Gastrectomia izolată nu produce modificarea semnificativă a gastrinemiei, literatura raportînd după această intervenție atît scăderi, cît și creșteri ale gastrinemiei (29, 34, 37). Relația între hipergastrinemie și intervenția chirurgicală



cală este însă nespecifică, deoarece hipergastrinemia a fost prezentă și după gastrectomii limitate, gastro-enteroanastomoză, rezecție gastrică cu antru izolat și reținut, ulcer peptic postoperator. Când se face ablația țesutului tumoral, creșterea inițială a gastrinemiei cu revenirea la nivel normal are semnificația îndepărtării totale a tumorii, în schimb, scăderea gastrinemiei după intervenție nu este echivalentă cu ablația totală a tumorii. Persistența hipergastrinemiei corespunde exciziei incomplete, iar revenirea hipergastrinemiei după un anumit interval de la intervenție denotă existența unui proces evolutiv, recidivant, cu sau fără metastaze secretante (5, 7, 34). După intervenția chirurgicală, valoarea testelor de provocare a eliberării de gastrină este limitată (34).

### *Secreția gastrică acidă*

Hipergastrinemia persistentă în S.Z.-E produce hipersecreție gastrică acidă prin două mecanisme:

a) stimularea maximală a celulelor parietale,

b) creșterea masei celulelor parietale cu consecințele morfopatologice descrise anterior (îngroșarea mucoasei, hipertrofia pliurilor, deplasarea distală a joncțiunii antrofundice, ca rezultat al efectului trofic al gastrinei).

Bolnavii suferind de S.Z.-E prezintă hipersecreție gastrică acidă bazală, atât diurnă cât și nocturnă (7, 23, 27, 29, 34). Dar nu toate cazurile de S.Z.-E evoluează cu hiperaciditate (după cum nici hipergastrinemia nu este constant prezentă), iar bolnavii cu ulcer duodenal pot prezenta valori foarte crescute ale secreției acide bazale (14, 22, 23).

Volumul secretor orar la bolnavii cu S.Z.-E atinge valori de 250—300 ml, iar cel nocturn, de

12 ore, 1 000—4 000 ml, ducând în cazurile asociate cu diaree la tulburări hidro-electrolitice severe. Concentrația  $H^+$  în eșantioanele de 15 minute ale secreției bazale depășește de regulă 100 mEq/l în 70—85% din cazuri (7, 34), asemenea valori fiind prezente doar la 9—10% din ulcerile duodenale. Corespunzător volumului și concentrației crescute, debitul clorhidric bazal este semnificativ crescut la bolnavii cu S.Z.-E comparativ cu martorii normali sau cu bolnavii cu ulcer duodenal, diferiți autori raportând valori medii orare de  $33,7 \pm 4,1$  mEq (37),  $28,2 \pm 6,9$  mEq (27),  $43,9 \pm 11,2$  mEq (26) sau peste 15 mEq (7).

Secreția gastrică a bolnavilor cu S.Z.-E se diferențiază de cea a persoanelor sănătoase și a bolnavilor cu ulcer duodenal prin răspunsul secretor postalimentar și după stimularea maximală cu histamină, pentagastrină sau insulină. Astfel, la normali și mai ales la bolnavii cu ulcer duodenal, stimularea maximală cu histamină, pentagastrină sau stimularea postalimentară crește debitul clorhidric bazal de 4—5 ori (răspunsul secretor postprandial exagerat fiind o caracteristică a ulcerului duodenal), în timp ce la bolnavii cu S.Z.-E, creșterea secreției nu depășește 30—40% din valoarea bazală, ceea ce înseamnă că secreția bazală în S.Z.-E se situează permanent la valori submaximale, datorită stimulării prin gastrina endogenă. Raportul dintre valoarea procentuală a debitului clorhidric bazal și cel stimulat maximal este de 15—25% în cazul ulcerului duodenal și de 60% în cazul S.Z.-E (27, 7, 29).

Recent s-a descris la bolnavii cu S.Z.-E un răspuns secretor postprandial paradoxal, în sensul apariției unei inhibiții postprandiale a secreției acide, ce apare în cazurile cu hipergastrinemie și hiperaciditate bazală marcată, inhibiția având o durată

de aproximativ două ore, după care se revine la valorile hipersecretorii preprandiale. Mecanismul acestei inhibiții este neelucidat (26). Rolul gastrinei se poate exclude, întrucât concentrația hormonului nu scade postprandial. Se presupune intervenția enterogastrinelor, eliberate de alimentația lipidică, cu rol de contrabalansare a stimulării secreției acide prin hipergastrinemie. Rolul secreției ca inhibitor endogen al gastrinei este discutabil, deoarece, pe de o parte, hiperaciditatea duodenală netamponată acționează în faza interdigestivă și nu postprandial (scăderea pH-ului duodenal sub 4,5 declanșând eliberarea secreției) și, pe de altă parte, la bolnavii cu S.Z-E secreția produce o eliberare paradoxală de gastrină din țesutul tumoral (16, 25), fenomen pe care se bazează de altfel testul de provocare cu secretină descris anterior.

Răspunsul secretor la calciu demonstrează o altă particularitate a secreției gastrice acide la bolnavii cu S.Z-E. Se cunoaște faptul că ionii de calciu pe cale i.v. sau perorală produc creșterea secreției gastrice acide (34), prin activarea anhidrazei carbonice din celulele parietale, direct sau prin interacțiune amplificatoare cu histamina (34). Administrarea i.v. de calciu în doză de 15 mg/kg duce la creșterea semnificativă a secreției acide și eliberează gastrina, această creștere reprezentând valoric doar 40—50% din secreția stimulată maximal. Administrarea concomitentă de calciu și histamină în doză maximală declanșează un răspuns secretor supramaximal, atât la persoane sănătoase cât și la bolnavii cu ulcer duodenal (34). În cazul S.Z-E secreția gastrică după administrarea de calciu este aproximativ egală sau chiar depășește valoric nivelul secreției gastrice stimulate maximal (34, 37, 38, 42), sugerând o

stimulare gastrică maximală sau submaximală preexistentă. Discriminarea S.Z-E de ulcerul duodenal, pe baza determinării secreției gastrice acide, este limitată de suprapunerea posibilă a valorilor.

Sintetizând rezultatele studiilor secretorii, se pot stabili următoarele criterii secretorii sugestive pentru S.Z-E:

- a) volum secretor nocturn peste 1 000 ml,
- b) debit secretor nocturn peste 100 mEq,
- c) debit clorhidric bazal peste 15 mEq/h,
- d) concentrație bazală de  $H^+$  peste 100 mEq/l,
- e) raportul debit clorhidric bazal/debit clorhidric maximal peste 60%.

Aceste criterii trebuie interpretate cu precauție, deoarece sînt îndeplinite și de 6—10% din bolnavii cu ulcer duodenal (22, 27, 34), deși reproductibilitatea valorilor hipersecretorii este mai constantă în S.Z-E decît în ulcer duodenal (22). Studiul secreției gastrice nu este suficient pentru diagnosticul S.Z-E, dar pe baza criteriilor descrise, se poate face selecționarea bolnavilor suspecti de gastrinom, la care investigațiile ulterioare imunologice — mult mai costisitoare — reușesc să elucideze diagnosticul.

Hipersecreția gastrică acidă din S.Z-E poate fi înlăturată chirurgical sau medical. După gastrectomie parțială hipersecreția acidă persistă (34), iar după gastrectomie totală scade la valori normale, uneori persistînd valori asemănătoare celor găsite la bolnavii cu ulcer duodenal. După gastrectomie subtotală, valoarea orară a debitului clorhidric bazal scade în jur de 3 mEq, iar concentrația  $H^+$  poate atinge 70 mEq/l (cit. 34). Unii autori găsesc după gastrectomie valori orare ale secreției gastrice stimulate maximal cu histamină de peste 20 mEq.



Tratamentul medicamentos modern oferă o alternativă a terapiei chirurgicale, acolo unde aceasta nu se poate efectua, mai ales avînd în vedere că doar 10—20% din bolnavii cu S.Z.-E au o leziune pancreatică operabilă (27). Blocanții receptorilor de tip  $H_2$  (cimetidina și metiamida) produc scăderea marcată a secreției gastrice acide și chiar vindecarea temporară a ulcerelor, fără însă a rezolva boala în sine (1, 9, 19, 20). Experiența actuală este încă insuficientă pentru a stabili valoarea acestei terapii, dar ea trebuie corelată cu severitatea anatomică a gastrinomului și sensibilitatea individuală la tratament. Tratamentul cu blocanții  $H_2$  nu afectează nivelul gastrinemiei (20, 29).

În ultimul timp s-au încercat și derivații metilați ai prostaglandinelor (16,16-dimetilprostaglandina  $E_2$ ) în tratamentul hipersecreției gastrice acide la bolnavii cu S.Z.-E, fiind cunoscut efectul inhibitor puternic al acestor substanțe asupra secreției gastrice bazale și stimulate alimentare; rezultatele raportează o scădere cu 85% a secreției gastrice acide bazale, fără afectarea gastrinemiei (21). Streptozocina este un citostatic folosit cu rezultate deocamdată incerte în tratamentul gastrinomului, unii autori raportînd reducerea masei tumorale, cu scăderea gastrinemiei și a hipersecreției acide (27, 29).

### *Secreția de pepsină*

Alături de stimularea celulelor parietale, gastrina are efect și asupra celulelor principale care secretă pepsinogen, deși sensibilitatea acestora la gastrină este mai redusă decît cea a celulelor parietale (14, 23). Răspunsul secretor parietal în condiții fiziologice este excedentar față de debitul pepsinic (3). Administrarea i.v. sau în perfuzie a dozei maxime de pentagastrină declanșează răspunsul

maximal clorhidric și un răspuns pepsinic submaximal, debitul bazal al enzimei triplîndu-se. Cele două piscuri (acid și pepsinic) sînt concomitente. Răspunsul pepsinic după stimularea cu pentagastrină este mai slab decît după stimularea colinergică. Secretina, inhibitor al secreției acide bazale și stimulate, crește eliberarea de pepsinogen (14). Gastrina nu acționează numai prin stimularea directă a celulelor parietale, ci și prin efectul trofic (24). Datorită sensibilității diferite și a creșterii masei celulelor parietale în S.Z.-E secreția acidă este proporțional mai mare decît cea a pepsinei, astfel încît global raportul secreție acidă/secreție de pepsinogen crește. Creșterea raportului are valoare diagnostică în S.Z.-E, dar suprapunerea valorilor cu ulcerul duodenal reprezintă și aici o sursă de eroare (34). Modificările diferitelor fracții ale celor două grupe de pepsinogeni (I și II) din sucul gastric și ser nu sînt încă studiate în S.Z.-E.

### *Motilitatea gastrică*

În condiții fiziologice, gastrina influențează motricitatea gastrică, crește tonusul sfîcterului esofagian inferior și relaxează pilorul (5, 42). La bolnavii cu S.Z.-E, evacuarea gastrică fracționată este accelerată, modificare ce se menține și după inhibiția hipersecreției acide cu metiamidă sau cimetidină (5, 7), demonstrînd că accelerarea evacuării gastrice nu se datorează hipergastrinemiei, ci unui factor umoral sau nervos încă neidentificat.

### *Secreția exopancreatică*

Secreția de gastrină și funcția exocrină pancreatică sînt interdependente în condiții fiziologice. Studiile pe animale au demonstrat că gastrina

exo- sau endogenă produce creșterea marcată a enzimelor pancreatice și o creștere proporțional mai modestă a electroliților pancreatici, aceste efecte fiind parțial controversate la om (34, 38). Modificările funcției pancreatice exocrine în S.Z-E sînt mai puțin studiate comparativ cu modificările secreției gastrice. Inițial s-a raportat o reducere a activității secretoare bazale pancreatice la acești bolnavi, cu creșterea moderată a debitului de tripsină și bicarbonat după stimularea cu colecistokinină și secretină. Alte studii (8, 38) găsesc normale activitatea amilazei, tripsinei și debitul de bicarbonat bazal și un răspuns normal după stimularea cu secretină și colecistokinină. Studii mai recente (38) arată însă o creștere a debitului de bicarbonat atît în secreția bazală cît și după stimularea cu secretină. Această creștere se realizează prin următoarele mecanisme:

a) hipersecreția acidă duce la acidifierea marcată și permanentă a duodenului, care reprezintă un factor de eliberare a secretinei și colecistokininei. La bolnavii cu S.Z-E, nivelul bazal al secretinei, semnificativ crescut față de valorile normale, revine la valori normale după gastrectomie sau tratament cu cimetidină (16). Secretina produce o eliberare paradoxală de gastrină din țesutul tumoral, hipergastrinemia produce hiperaciditate, cu acidifierea exagerată a bulbului și eliberare consecutivă de secretină, astfel constituindu-se un cerc vicios;

b) gastrina are efect ecbolic direct asupra celei acinare exocrine;

c) efectul trofic al hormonilor gastro-intestinali, demonstrat experimental prin faptul că dozele mari de pentagastrină administrate cronic duc la hipertrofia celulelor acinare, fără creșterea lor numerică, manifestată prin creșterea nivelului intracelular de ARN și a conținutului pro-

teic (16, 24). Efectul trofic al secretinei este mai controversat, deoarece unele studii demonstrează un efect antitrofic al secretinei asupra pancreasului. Date recente demonstrează însă că administrarea cronică de secretină, asociată cu ceruleină, produce un efect trofic asupra pancreasului, însoțit de creșterea debitului de enzime și bicarbonat după stimulare cu secretină și colecistokinină (24).

#### *Transportul de apă și electroliți intestinali*

Diareea, cel de al doilea simptom important al S.Z-E, după ulcer, este prezentă, după diferite statistici, în 36—81% din cazuri (2, 21, 27, 29, 37). Asocierea ulcerului cu un sindrom diareic (ce nu răspunde de obicei la tratamentul convențional cu anticolinergice) este de mare importanță diagnostică. În 10—15% din cazuri, diareea poate apare și în absența ulcerului, pretindu-se la confuzii cu alte etiologii (sprue, sindrom Verner-Morrison, sindrom carcinoid, cancer medular al tiroidei). Din punct de vedere clinic, diareea poate apare acut sau evoluează în perioade lungi, de activitate și remisiune, poate fi asociată sau nu cu steatoree. Datorită abundenței sale, diareea antrenează tulburări hidro-electrolitice severe.

Cauza diareei din S.Z-E este malabsorbția apei și electroliților la nivelul jejunului proximal. Factorul principal este scăderea pH-ului duodenal și jejunal, astfel încît conținutul duodeno-jejunal devine acid și hiperosmolar, antrenînd o diaree, atît prin iritația directă a mucoasei, cît și prin mecanism osmotic. Biopsiile de mucoasă duodeno-jejunală relevă atrofia vilozităților, cu modificări inflamatorii în 27—35% din cazuri (21), uneori înregistrîndu-se și metaplazia gastrică a epiteliului intestinal. Hipergastrinemia prin sine inhibează



absorbția jejunală de apă, electroliți și glucoză. Prezența în masa tumorală a celulelor secretoare de polipeptid pancreatic, ca element endocrin secundar, precum și nivelul crescut al acestui hormon la o bună parte a bolnavilor cu S.Z-E, contribuie de asemenea la producerea diareei (41). Calcitonina, deseori crescută în S.Z-E inhibează și ea absorbția apei și electroliților la nivel jejunal (21). Tranzitul intestinal este accelerat în S.Z-E așa cum s-a demonstrat prin studii baritate. Reabsorbția apei la nivelul colonului nu este afectată în S.Z-E.

Debitul crescut al secreției sucului duodenal depistat la bolnavii cu S.Z-E reprezintă un mecanism adițional. Această creștere a secreției alcaline duodenale apare ca un răspuns la debitul acid excedentar și răspunsul pancreatic inadecvat la acidifierea duodenală (21). Datorită acestor doi factori (hipersecreția acidă și hipersecreția alcalină duodenală), încărcarea hidro-electrolitică jejunală crește; gradul și extinderea modificărilor morfologice ale epitelului intestinal determină măsura în care acest volum hidro-electrolitic crescut se resoarbe prin circulația enterosistemică, sau se reflectă în severitatea clinică a sindromului diareic în S.Z-E.

#### *Relația sindromului S.Z.-E cu alte afecțiuni endocrine*

Sindromul S.Z-E poate apare izolat sau în cadrul altor sindroame endocrine.

*Asocierea S.Z-E cu adenomatoza endocrină multiplă de tip I (AEM I)* este de un deosebit interes patogenic. Această afecțiune familială, transmisă autosomal dominant (33, 29, 46), include 3 entități diferite: tipul I, caracterizat prin hiperparatiroidism, tumori hipofizare și pancreatice, tipul II/A (hiperparatiroidism, carcinom tiroidian medular, feocro-

mocitom) tipul II/B (carcinom tiroidian medular, feocromocitom și neuroinoame). Depistarea și diferențierea acestor sindroame este astăzi posibilă cu ajutorul determinărilor imunohistochimice. S.Z-E se asociază numai cu tipul I. Observațiile recente au demonstrat că tumorile pancreatice reprezintă adeseori expresia AEM I, având o activitate mono- sau plurihormonală (gastrina, insulina, VIP, glucagon, polipeptid pancreatic). În tabelul IX sînt schematizate componentele endocrine ale AEM și tulburările fiziopatologice produse (46).

Se acceptă în general că AEM I se bazează pe un defect genetic, dar pînă în prezent nu s-a evidențiat mecanismul acestuia. Wermer propune în anul 1974 (46) concepția pleiotropismului mozaicat, după care anomalia genetică ar fi prezentă în toate celulele corpului, dar prin interacțiune cu factor(i) specific(i), organele endocrine suferă o transformare neoplazică. După Vance, tulburarea primară ar fi hipersecreția unui singur hormon, care duce la apariția celorlalte leziuni endocrine. A treia ipoteză patogenetică, aparținînd lui Pearse, presupune existența unei celule precursorare comune, de origine neuroectodermală (teoria APUD), care migrează la nivelul tractului gastro-intestinal și al glandelor endocrine și care încorporează un factor tumorigen în genom. După o altă concepție recentă, tumorile AEM I derivă din celulele paraneuronale, de origine neuroectodermală, prezentînd granule de neurosecreție și sinaptice, secretînd polipeptide, amine biogene, acetilcolină, cAMP și acid gama-aminobutiric. Toate aceste concepții sînt speculative (46).

Sindromul Zollinger-Ellison apare în cadrul AEM I în 27% din cazuri. Caracteristica dominantă, prezentă în peste 80% din cazurile AEM I este

## COMPONENTELE ENDOCRINE ALE AEM ȘI TULBURĂRILE FIZIOPATOLOGICE PRODUSE

Leziunea	Hormonul produs	Simptomul clinic
Tumoare sau hiperplazie hipofizară	Hormon de creștere ACTH Prolactină  Nefuncțional	Acromegalie Boala Cushing Asimptomatic Amenoree sau galactoree Hipopituitarism, tulburări de câmp vizual, sau asimptomatic
Tumoare sau hiperplazie paratiroidiană	PTH	Hipercalcemie Litiază renală Osteită fibrochistică
Tumoare sau hiperplazie pancreatică	Gastrină Insulină VIP Glucagon Calcitonină Poliptid pancreatic	Sindrom Z—E Hipoglicemie Sindromul WDHA Diabet zaharat Asimptomatic Asimptomatic (?)

hiperparatiroidismul, în aceste cazuri S.Z-E fiind prezent în 40—60% și fiind reprezentat morfologic prin hiperplazia sau adenomul acestor glande. O altă asociere, relativ frecventă între AEM I și S.Z-E este coexistența insulinomului cu gastrinomul, prezentă în 2—6% din cazuri. Hiperinsulinismul, respectiv hipoglicemia, nu influențează hipersecreția gastrică acidă la acești bolnavi (34). Asocierea cu celelalte elemente ale AEM I (tumori pituitare, corticosuprarenaliene, tiroidiene) este mai rară. Hiperparatiroidismul apare de obicei primul pe parcursul evoluției și se consideră că bolnavii suferinzi de hiperparatiroidism, cu vîrsta, pot dezvolta și un sindrom Zollinger-Ellison (29).

#### *Tumorile pancreatice insulare cu secreție endocrină multiplă*

Tumorile pancreatice insulare cu secreție endocrină multiplă, care nu au caracter familial și nu se trans-

mit genetic, nefăcînd deci parte din AEM I, se pot asocia cu S.Z-E. Aceste cazuri sînt foarte rare (29). Pînă în prezent s-au evidențiat tumori secretînd ACTH, hormon melanocitostimulator, glucagon, PTH, hormon antidiuretic. Mecanismul patogenetic prin care se dezvoltă aceste tumori cu secreție endocrină multiplă nu este cunoscut. Hipergastrinemia, cu toate consecințele ei, este obișnuită în aceste cazuri. Natura histologică a tumorilor este de cele mai multe ori carcinomatoasă (29, 34, 5).

#### *Asocierea S.Z.-E cu nesidioblastoza*

Asocierea S.Z-E cu nesidioblastoza (hiperplazia insulelor Langerhans) poate fi depistată la o parte din bolnavii cu S.Z-E. Relația patogenetică cu tumoarea pancreatică nu este cunoscută. Zonele de hiperplazie insulară nu conțin gastrină. Nesidioblastoza nu are o simptomatologie pro-



prie în cadrul S.Z-E, descoperirea ei fiind accidentală, cu ocazia intervenției chirurgicale (29).

#### *Asocierea hiperparatiroidismului cu S.Z-E*

Asocierea hiperparatiroidismului cu S.Z-E nu este neobișnuită. Patogenetic, hipercalcemia întreținută prin secreția excesivă de PTH constituie o verigă adițională în tulburările fiziopatologice ale S.Z-E, cunoscută fiind atât eliberarea de gastrină sub influența calciului, cât și creșterea secreției gastrice acide indusă de valorile crescute ale calcemiei (34). Clinic, asocierea hiperparatiroidismului cu ulcerul gastro-duodenal trebuie întotdeauna explorată prin determinarea gastrinemiei și prin testele de provocare, în direcția coexistenței unui gastrinom. Modificările gastrinemiei și ale secreției gastrice acide după paratiroidectomie la bolnavii cu S.Z-E nu sînt încă studiate consecvent (29).

#### **Antrul izolat și reținut**

În urma operațiilor de tip Billroth II, retenția antrului reprezintă o cauză importantă a recidivei ulcerului. În aceste cazuri, hipergastrinemia este datorată faptului că eliberarea de gastrină nu mai este inhibată de HCl (înlăturîndu-se chirurgical mecanismul de *feedback* fiziologic). La acești bolnavi secreția determină scăderea gastrinemiei, iar stimularea eliberării de gastrină postalimentar și cu calciu a furnizat rezultate inconstante. În schimb, bombesina crește de 2—3 ori gastrinemia bazală și se propune ca test diferențial pentru stabilirea patogeniei ulcerului recurențial postoperator prin retenția antrului (41).

#### **Ulcerul gastro-duodenal**

Implicațiile gastrinei în patogenia ulcerului gastro-duodenal au fost studiate în mod intensiv în ultimul deceniu, determinările interesînd gastrinemia bazală și stimulată, formele moleculare, nivelul tisular al gastrinei și masa celulelor G.

#### *Ulcerul duodenal*

Ulcerul duodenal nu se însoțește de modificări semnificative ale gastrinemiei bazale, în schimb, răspunsul postalimentar este augmentat (4, 40, 41, 42). Totodată inhibiția eliberării de gastrină prin pH acid este semnificativ scăzută la bolnavii cu ulcer duodenal, sugerînd existența unei autoreglări deficitare (*feedback* alterat) (41). Timpul de înjumătățire plasmatică a diferitelor forme moleculare de gastrină nu este modificat în ulcerul duodenal.

Unele rezultate secretorii discordante (răspuns paradoxal al eliberării de gastrină prin hipoglicemie insulinică la bolnavii cu ulcer duodenal față de martorii sănătoși sau bolnavii cu ulcer gastric), au stimulat interesul pentru aprecierea masei celulelor secretoare de gastrină prin imunofluorescență. Variațiile interindividuale fiind considerabile, nu s-a reușit dovedirea creșterii masei celulelor G decît la o parte din bolnavi, aceștia prezentînd hiperplazia sau hiperfuncția celulelor G antrale (41). Corelarea rezultatelor obținute prin imunofluorescență cu determinarea conținutului antral de gastrină a arătat existența unor bolnavi cu conținut crescut antral de gastrină dar fără hiperplazie, interpretat ca hiperfuncție a celulelor G și a altor bolnavi cu hiperplazie reală.

Explicația variabilității acestor rezultate privind determinarea gastrinemiei și a conținutului gastrinic tisular rezidă și în diferențele metodologice.

Identificarea existenței unor markeri genetici (HLA, pepsinogenul I seric) și studiile privind comportamentul secreției gastrice acide și a gastrinemiei la bolnavii cu ulcer duodenal, au dus la presupunerea că ulcerul duodenal este o entitate cu heterogenitate genetică, existând bolnavi cu hiperplazia celulelor parietale sau hiperfuncție/hiperplazia celulelor antrale, precum și cazuri în care ambele modificări sînt prezente sau absente (10, 4, 41).

#### *Ulcerul gastric*

Ulcerul gastric evoluează deobicei cu gastrinemie crescută și răspuns postprandial gastrinic crescut, ca expresie a valorilor secretorii medii mai scăzute ale acidității. Creșterea gastrinemiei se face mai ales pe seama formei G-34. Dacă ulcerul gastric este localizat la nivelul corpului gastric, debitul clorhidric este mai scăzut și răspunsul postprandial gastrinic crescut, relația dintre secreția gastrică stimulată cu pentagastrină și eliberarea postprandială de gastrină fiind inversă. Dacă ulcerul gastric se asociază cu ulcer duodenal, eliberarea postprandială de gastrină este și mai pronunțată, iar relația cu valorile secreției gastrice acide devine directă (41). Răspunsul gastrinemiei la prînzul proteic este cel mai crescut la bolnavii cu ulcer gastric, la care creșterea gastrinemiei survine la o oră de la ingestie și se prelungește două ore, atingînd valori mai mari decît cele ale martorilor sau ale bolnavilor cu ulcer duodenal (17). Administrarea intramuscular de a-

tropină înaintea prînzului proteic crește gastrinemia în mod similar la bolnavii cu ulcer gastric și duodenal, sugerînd eliberarea gastrinei din rezerve extraantrale.

Cunoașterea implicațiilor gastrinei în fiziopatologia ulcerului gastro-duodenal este marcată de numeroase lacune care vor trebui investigate în viitor.

### Hipergastrinemii cu hipoaciditate

#### **Vagotomia**

Studiul eliberării de gastrină după vagotomie, la animalele de experiență și la bolnavii cu ulcer duodenal operați, oferă posibilitatea stabilirii rolului vagului și al gastrinei în fiziopatologia ulcerului duodenal. Modificările gastrinemiei sînt diferențiate în funcție de tipul operației (vagotomia selectivă și supraselectivă, vagotomia tronculară, actualmente în curs de abandonare, rezecția gastrică).

#### *Vagotomia tronculară cu piloroplastie*

Vagotomia tronculară cu piloroplastie determină creșterea semnificativă a gastrinemiei față de nivelul preoperator. Această modificare ar trebui să mărească frecvența recidivei ulcerului după acest tip de intervenție, dar în practică recidiva este cu atît mai rară cu cît vagotomia este mai completă și eliberarea gastrinei mai mare. Mecanismul prin care vagotomia tronculară produce creșterea gastrinemiei nu este pe deplin lămurit. Creșterea durabilă a pH-ului intragastric poate fi cauza eliberării de gastrină, deoarece la pH alcalin eliberarea de gastrină nu



mai poate fi inhibată. Înlăturarea fibrelor colinergice cu acțiune inhibitoare asupra eliberării de gastrină poate fi o altă cauză a creșterii gastrinemiei, mecanism sugerat și de creșterea gastrinemiei după doze mici de atropină. Eliberarea de gastrină după hipoglicemia insulinică se menține și după vagotomie, dar în acest mecanism poate fi implicată și epinefrina. Proveniența gastrinei eliberată după vagotomie tronculară ar putea fi extraantrală (duodenală, jejunală sau pancreatică). Studii mai recente demonstrează însă că răspunsul postalimentar al gastrinemiei nu diferă semnificativ înainte și după vagotomia tronculară (41).

#### *Vagotomia selectivă și supraselectivă*

Vagotomia selectivă și supraselectivă realizează denervarea zonei oxintice, cu păstrarea inervației antrului. După aceste operații gastrinemia bazală crește la fel ca la cei la care s-a practicat vagotomia tronculară. Răspunsul secretor provocat de un prînz proteic evidențiază în schimb o creștere mai marcată a gastrinemiei după vagotomia selectivă și supraselectivă (vagotomia celulei parietale), arătînd că celula G inervată eliberează mai multă gastrină decît dacă este denervată. Fibrele colinergice inhibitoare, repartizate anatomic la nivelul corpului gastric, probabil că joacă un rol în creșterea gastrinemiei după aceste intervenții.

#### **Rezecția gastrică**

Antrectomia descrește ușor nivelul gastrinemiei bazale la om, nivelurile fiind mai scăzute după anastomoza de tip Billroth II (gastrojejunostomie), decît după tipul Billroth I (gastroduodenostomie). Asocierea vago-

tomiei la antrectomie crește gastrinemia bazală și răspunsul gastric postprandial, mai ales la bolnavii cu vagotomie și antrectomie cu gastroduodenostomie (34).

#### **Gastrita cronică și anemia pernicioasă**

Instalarea lentă și progresivă a hipoo- și anacidității în gastrita cronică și anemia pernicioasă duce la creșterea gastrinemiei. Creșterea gastrinemiei este mai pronunțată dacă procesul gastric interesează corpul gastric. Rezervarea funcțională a antrului condiționează această modificare. Uneori bolnavii cu anemie pernicioasă pot prezenta un răspuns pozitiv la testul cu calciu datorită hiperplaziei celulelor G.

#### **Carcinomul gastric**

Modificările gastrinemiei la bolnavii cu carcinom gastric sînt în funcție de localizarea procesului proliferativ. Carcinomul localizat la nivelul corpului gastric evoluează cu hipoo- sau anaciditate și hipergastrinemie, iar carcinomul antrului păstrează un oarecare nivel al secreției gastrice acide, dar cu gastrinemie normală (41).

#### **Insuficiența renală cronică**

Profilul sanguin al hormonilor gastro-intestinali este profund modificat în insuficiența renală cronică. Valorile gastrinei, CCK-PZ, GIP și ale glucagonului sînt semnificativ crescute față de normal la bolnavii cu IRC, gradul alterării funcționale renale fiind corelat cu modificările hormonale (17, 31), iar nivelul somatostatinei este scăzut (17). La animale nefrectomizate s-a demonstrat pre-

lungirea timpului de înjumătățire plasmatică a acestor hormoni, explicabilă prin faptul că rinichiul este principalul organ de degradare a lor. La patogenia hipergastrinemiei din IRC contribuie și prezența frecventă a hipo- sau aclorhidriei, precum și hiperparatiroidismul secundar (17, 41).

### **Gastrina și rezecția intestinală**

Bolnavii cu rezecție intestinală largă pot prezenta hipergastrinemie bazală și postprandială (41), prin creșterea formei G-34. La majoritatea acestor bolnavi, valorile secreției gastrice acide după intervenție se situează în limite normale, la o parte însă s-au înregistrat creșteri ale secreției acide stimulate postalimentar, ce nu se corelează întotdeauna cu valorile gastrinemiei. Îndepărtarea prin procedeul operator a unui inhibitor endogen de origine jejunală (enterogastronă?) poate fi o cauză presupusă, dar nedovedită, a creșterii gastrinemiei în aceste cazuri (25).

**Artrita reumatoidă** poate evolua cu hipergastrinemie, în cazurile în care se asociază cu hipo- sau aclorhidrie (3—6% din cazuri). Valorile gastrinemiei pot atinge uneori pe cele întâlnite în S.Z-E sau în anemie pernicioasă. Afecțiunile înrudite patogenetic cu artrita reumatoidă (lupus eritematos diseminat, spondilita anchilopoetică) evoluează cu nivel normal al gastrinemiei.

**Cirozele hepatice** se însoțesc de asemenea de hipergastrinemie. Patogenetic, instalarea hipo- sau aclorhidriei și apariția, la o parte a acestor bolnavi, a insuficienței renale cronice, contribuie la producerea hipergastrinemiei, aceasta neavând însă o semnificație fiziopatologică deosebită.

### **Valoarea clinică a testelor secretorii și utilizarea gastrinei în scop diagnostic**

Deși structura moleculară a gastrinelor și sinteza diferitelor forme moleculare s-a rezolvat în ultimii ani (4, 40), gastrinele naturale se utilizează mai mult în cercetarea experimentală și mai puțin în clinică, datorită costului ridicat al preparatelor naturale și sintetice. În schimb, utilizarea pentagastrinei (butil-oxicarbonil- $\beta$ -alanin-triptofan-metionină-asparagină-fenilalanină) s-a extins rapid în toată lumea pentru testarea secreției gastrice acide.

Tetrapeptidul C-terminal al gastrinei (triptofan-metionină-asparagină-fenilalanină) posedă toate acțiunile gastrinei naturale și de aceea se utilizează pentru efectuarea testelor secretorii, producând un răspuns maximal asemănător pentagastrinei și histaminei. Efectele secundare ale tetragastrinei sînt minime.

Indicațiile testelor secretorii utilizînd pentagastrina și tetragastrina sînt comune celor generale ale testelor. Deși unii clinicieni minimizează importanța lor, ele aduc informații prețioase, privind identificarea bolnavilor cu sindrom Zollinger-Ellison, diferențierea hipergastrinemiei, evaluarea secreției gastrice acide după tratamentul medicamentos sau chirurgical al ulcerului duodenal, identificarea bolnavilor cu aclorhidrie, diferențierea ulcerului gastric benign de cel malign. Interpretarea rezultatelor testelor secretorii este foarte variabilă și deseori marcată de un caracter arbitrar. Cu toate acestea importanța testelor secretorii în cercetarea clinică și experimentală (evaluarea efectelor unor hormoni, alimente, medicamente) este considerabilă.



## Bibliografie selectivă

1. BAUMAN J., ELENBAAS J., HAMBURGER S. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1980, 35, 1, 5—12.
2. BONFILS S., RADER J. P. — The Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome with Special Reference to the Multiple Endocrine Adenomas. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. Glass G. B. J.), vol. II, Grune & Stratton Co., New York, 1970, p. 332—355.
3. BRAGANZA J. M., HERMAN K., HINE P., KAY G. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, 289, 9—16.
4. BYRNES D. J., YOUNG J. D., CHRISHOLM D. J., LAZARUS I. — *Brit. med. J.*, 1970, II, 626—295.
5. CHEY W. I. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G. L.), Houghton Mifflin Co., Boston, 1979, p. 200—234.
6. DAWSON I. M. P. — The Endocrine Cells of the Gastro-Intestinal Tract and the Neoplasms which Arise from them. In: „Pathology of the Gastro-Intestinal Tract“ (sub red. Morson B. C.), vol. LVIII, Springer Verlag, Berlin, 1976, p. 221—259.
7. DIETSCHY J. M. — Disorders of the Gastrointestinal Tract, Grune & Stratton Co., New York, 1976, p. 88—102.
8. DREILING D. A., GREENSTEIN A. — *Med. Chir. Dig.*, 1972, 1, 1—4.
9. DYCK W. P. — *Surg. Clin. North. Amer.*, 1979, 59, 5, 863—867.
10. ELLIS A., WEODROW J. C. — *Gut.*, 1979, 20, 760—762.
11. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Lancet*, 1972, ii, 797—99.
12. GREGORY R. A., TRACY H. J. — The Chemistry of the Gastrin: Some Recent Advances, International Symposium on Gastrointestinal Hormones, 1974, Galveston, Texas (sub red. Thompson J. C.), Texas University Press.
13. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Gut*, 1974, 15, 683—685.
14. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
15. GROSSMAN M. I. — *Pract. Gastroent.*, 1979, 3, 9—13.
16. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 609—632.
17. HOLLGREN R., LANDELIUS K. E., FJELLSTROM E., LUNDQUIST H. —
18. HANSKY J., CAIN M. E. — *Lancet*, 1969, ii, 1388—1390.
19. HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 19, 353—364.
20. IPPOLITI A. F., ISENBERG J. I. — H<sub>2</sub> Receptor Antagonists in the Treatment of Peptic Ulcer. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. Glass G. B. J.), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 717—759.
21. IPPOLITI A. F., ISENBERG J. I., HAGIE L. — *Gastroenterology*, 1981, 80, 55—59.
22. KIRKPATRICK P. M., HIRSCHOWITZ B. I. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 4—10.
23. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinal Physiologie, Verlag Gerhardt Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
24. LANKISCH P. G. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 773—784.
25. MALAGELADA J. R. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 15, suppl., 59, 39—48.
26. MALAGELADA J. R. — *Gut*, 1978, 19, 284—289.
27. MARSHALL J. B., SETTLES R. H. — *Postgrad. med. J.*, 1980, 68, 1, 39—50.
28. McGUIGAN J. E., TRUDEAU W. L. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 139—150.
29. McGUIGAN J. E. — The Zollinger-Ellison Syndrome. In: „Gastro-Intestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders et Co., Philadelphia, 1978, p. 860—873.
30. MODIGLIANI R., BERNIER J. J., MATUCHANSKY C., RAMBAUD J. C. — Intestinal Water and Electrolyte Transport in Man under the Effect of Exogenous Hormones of the GUT and in Patients with Endocrine Tumors of the Pancreas. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. Glass G. B. J.), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, p. 241—285.
31. OWYANG C., MILLER L., DIMANGO E. P., BRENNAN L. A., LIANG V. W. — *Physiologist*, 1974, 17, 319.
32. PEARSE A. G. E. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 2, 211—222.
33. PONT A. — *West. J. Med.*, 1980, 132, 301—312.
34. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
35. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G. L.), Houghton Mifflin Co., Boston, 1979, p. 34—64.
36. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.

37. STAGE J. G., STADIL F. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, suppl. 63, 36—42.
38. SCHAPIRO H., ROSATO F. E., JACKSON N. J., DREILING D. A. — *Amer. J. Gastroent.*, 1979, 71, 53—60.
39. TRUDEAU W. I., McGUIGAN J. E. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 6—12.
40. WALSH J. H. — Gastrointestinal Peptide Hormones and Other Biologically Active Peptides. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders C., Philadelphia, 1978, p. 107—147.
41. WALSH J. H., TOMKINS R. T., TAYLOR J. L., LECHAGO J., HANSKY J. — *Ann. intern. Med.*, 1979, 90, 5, 817—828.
42. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.
43. VAY L. W. G. — Radioimmunoassay of Gastrointestinal Hormones. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 153—179.
44. YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 1—14.
45. YALOW R. S., STRAUS E. — Heterogeneity of Gastrin. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 179—203.
46. YAMAGUCHI K., KAMEYA T., ABE K. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 2, 261—284.

## Fiziopatologia motricității gastrice

Activitatea motorie a stomacului constă din variații coordonate ale tonusului și peristaltismului, reglate mai ales de factori locali și integrate de factori sistemici vegetativi și endocrinini (a se vedea „Reglarea motricității gastrice“) (6, 7). Tonusul gastric asigură adaptarea permanentă a volumului gastric la conținut, iar peristaltismul realizează fragmentarea particulelor alimentare, amestecul lor cu suc gastric și formarea chimului acid, care va fi evacuat fracționat în duoden. (3.12). Desfășurarea normală a activității motorii gastrice necesită, pe de o parte, coordonarea adecvată între tonus și peristaltism și, pe de altă parte, o activitate secretorie normală, deoarece, deși tonusul și peristaltismul nu depind direct de secreție, totuși mecanismele de reglare comune fac ca tulburările secretorii să altereze și motricitatea gastrică și invers (20).

### Tonusul gastric

Tonusul gastric este rezultatul unor reflexe vago-vagale, dovadă fiind atonia gastrică ce se instalează după vagotomie. Examenul radiolo-

gice au evidențiat mari variații ale tonusului gastric condiționate constituțional, care se repercutează asupra umplerii și evacuării stomacului. *Stomacul normoton* este în poziție verticală, cu diametrele lumenale superior și inferior aproape egale și îngustarea lumenului în zona antrală, care este de formă conică cu vârful la nivelul pilorului — stomacul în „cîrlig de undiță“. *Stomacul hipoton* este caracterizat prin coborîrea polului inferior, lărgirea regiunii sinusului, mărirea diferenței de nivel față de pilor și formarea unei incizuri mediogastrice. *Stomacul hipertonic*, cu axul mare orientat din stînga-sus în dreapta-jos, este larg în partea superioară și îngustat în partea inferioară, cu pilorul situat la același nivel cu polul gastric inferior — stomacul în „corn de bou“. Exagerarea caracteristicilor menționate anterior realizează atonia și, respectiv, hipertonia gastrică. (9)

### Atonia gastrică

Atonia gastrică este caracterizată prin coborîrea polului inferior, uneori chiar sub linia care unește



crestele iliace, sinus foarte lărgit și o mare diferență de nivel față de pilor. Pe baza modului de instalare se diferențiază atonie gastrică acută și cronică, forma acută fiind consecința vagotomiei, sau se instalează ca o complicație postagresivă, iar forma cronică are o etiopatogenie complexă încă insuficient precizată.

### *Vagotomia*

Vagotomia tronculară provoacă cele mai grave consecințe, diminuând motricitatea și tonusul gastric, uneori instalându-se o adevărată gastroplegie în primele zile postoperator, de aceea impune asocierea unei intervenții de drenaj gastric (gastro-enteroanastomoză sau piloroplastie). Vagotomiile selective și supraselective nu sînt grevate de asemenea tulburări de tonus gastric, dar suprimă relaxarea receptivă fundică și de aceea provoacă accelerarea evacuării gastrice, urmată de diaree sau chiar de manifestări ale sindromului dumping.

### *Dilatația gastrică acută*

Dilatația gastrică acută este o complicație a intervențiilor chirurgicale, uneori chiar a unor intervenții minore (cateterism uretral), dar se mai produce și după traumatisme abdominale, fracturi vertebrale, aplicare de corsete gipsate etc., precum și după mese copioase, mai ales dacă s-au ingerat și mari cantități de lichide reci. Ca factori favorizanți ai acestei grave complicații sînt menționate stările de denutriție postinfecțioasă (febră tifoidă, scarlatină etc.), leziuni ale SNC (mielite de compresie, poliomielite etc.). Manifestările clinice ale dilatației gastrice, care se agravează rapid, constau din: senzație puternică de distensie epigastrică, vărsături abun-

dente, la început lichide de stază, apoi vărsături biliase și mai târziu fecaloide, stare de colaps prin pierderile importante hidro-electrolitice. Dilatația gastrică acută este consecința unei paralizii acute a tonusului gastric cu gastroplegie, însoțită de hipersecreție, care poate ajunge pînă la 40 l pe zi. Pierderile imense hidro-electrolitice determină diminuări corespunzătoare ale volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei, deshidratare hipotonă, hiponatremie, hipokaliemie, alcaloză, colaps vascular etc. Mecanismul patogenic al dilatației gastrice acute nu este cunoscut, dar pe baza rapidității evoluției și a condițiilor de instalare (obișnuit după diferite agresiuni), s-a sugerat intervenția unor mecanisme neuroflexe, care determină inhibiția tonusului gastric pe calea inervației vegetative. De altfel experimental s-a putut produce un sindrom asemănător prin excitarea nervilor simpatici ai stomacului. Hipopotasemia și alcaloza metabolică, instalate ca urmare a vărsăturilor, intervin ca factori agravanți, diminuînd și mai mult tonusul musculaturii gastrice.

### *Atonia gastrică cronică*

Atonia gastrică cronică, uneori de cauză constituțională, de cele mai multe ori dobîndită, poate fi consecința unor excese alimentare cronice, a unor gastrite, a unor carențe alimentare complexe, sau a unor tulburări nervoase (emoții, nevroze, psihoze), surmenaj fizic sau intelectual etc. (9).

### *Spasmul*

Spasmul întregului stomac, sau doar al unor porțiuni gastrice, este consecința leziunilor SNC, a bolilor pancreatice sau a litiazei biliare, iar spasmul localizat, care realizează as-

pectul de stomat în „clepsidră“, însoțește ulcerul gastric și dispare odată cu vindecarea acestuia. Contracții spastice de-a lungul mării curburi au fost observate și la pacienții cu tulburări emoționale și la cei care prezintă regurgitații. Spasmul piloric, rareori observat la adulți, este consecința unor leziuni iritative în regiunea pilorică, fie în duoden, fie în zona antropilorică (17).

## Peristaltismul gastric

Peristaltismul gastric, împreună cu funcționalitatea normală a pilorului, asigură evacuarea fiziologică a conținutului gastric, iar dereglarea activității acestor structuri, observată în majoritatea afecțiunilor gastrice și în unele afecțiuni extragastrice, are ca urmare instalarea unor tulburări ale evacuării gastrice.

## Întârzierea evacuării gastrice

Întârzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă, cea mai frecventă tulburare a motricității gastrice, poate fi consecința unei disfuncții a tonusului și peristaltismului gastric, sau a unui obstacol funcțional sau anatomic la nivelul pilorului (16).

Actualmente cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor motorii gastrice este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. La animalele vagotomizate, dacă operația nu este completată cu antrectomie (18) sau piloroplastie se produce încetinirea evacuării lichidelor, iar la om vagotomia tronculară alungește timpul de evacuare totală a stomacului, dacă nu i se asociază o operație de drenaj (2). Vagotomia supraselectivă, menținând inervația antrală, obișnuit nu afectează semnificativ evacuarea gastrică (11, 13). În

schimb, vagotomiile (tronculară, selectivă, supraselectivă) accelerează evacuarea lichidelor, probabil prin tulburarea relaxării receptive a corpului gastric, tulburare care deține un rol important în apariția diareei ce complică frecvent vagotomia tronculară și mai rar pe cea supraselectivă (2, 11).

Diverse afecțiuni provoacă de asemenea întârzierea evacuării stomacului, care poate fi tranzitorie sau durabilă și se produce prin mecanisme încă insuficient lămurite. Astfel, durerea intensă (colica renală sau biliară), intervențiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, ulcerul subfrenic, peritonitele) produc tulburări ale evacuării gastrice, care se rezolvă odată cu afecțiunea cauzală. Aceeași tulburare poate surveni și consecutiv administrării unor medicamente (ganglioplegice, morfină, atropină sau alte anticolinergice). Tulburările hidro-electrolitice din diabet, afecțiuni hepatice, insuficiența renală cronică, boli ale sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomieliță, tabes) determină tulburări persistente ale evacuării gastrice. Studii manometrice, efectuate la bolnavi cu gastrite cronice confirmate histologic, au demonstrat scăderea motilității antrale cu întârzierea evacuării gastrice. Concentrația circulantă a gastrinei a fost crescută, dar nu s-a putut stabili nici o corelație între nivelul gastrinемiei și intensitatea disfuncției motorii. Tulburări în evacuarea stomacului au fost evidențiate și la bolnavii cu cancer gastric în absența obstrucției pilorice (2, 10). Deși refluxul duodenogastric este important, încercările de a corela dezorganizarea activității motorii antrale cu prezența acizilor biliari și a lizolecitinei în stomac au rămas neconcludente (10).



Disfuncții motorii gastrice sînt prezente în diversele localizări ale ulcerului gastric. La bolnavii cu ulcer localizat la nivelul corpului gastric (ulcer de tip I după Johnson) (a se vedea Etiopatogenia ulcerului gastric), s-a evidențiat întîrzierea evacuării gastrice a solidelor, în timp ce lichidele se evacuează normal, iar ulcerule localizate antral interferează fizic cu activitatea motorie a acestei zone (15). Tulburările motilității gastrice cu stază consecutivă au fost considerate de mulți autori că ar deține un rol important, alături de tulburările secretorii și refluxul duodeno-gastric, în apariția ulcerului gastric și în prelungirea evoluției sale (1).

Obstrucția mecanică a pilorului poate de asemenea să provoace dificultăți în evacuarea stomacului. În perioada neonatală obstrucția pilorică este consecința hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice și a îngroșării fibroase a submucoasei — *stenoza hipertrofică a sugarului*. Afecțiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare, tulburări hidro-electrolitice și denutriție rapidă. Cauza hipertrofiei este încă neprecizată, s-a sugerat că ar fi un răspuns compensator la o disfuncție a musculaturii antrale (16). La adult, *stenoza pilorică* este consecința ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, a neoplasmelor infiltrative (mai ales de pancreas), a leziunilor inflamatorii și s-a descris și o formă de hipertrofie pilorică idiopatică (8). În faza de luptă, stomacul tonic și cu musculatura hipertrofiată izbutește prin contracții mai puternice (resimțite sub formă de crampe epigastrice la 4—5 ore după mese) să evacueze mai lent și incomplet conținutul (radiologic se găsește întot-

deauna lichid de stază). Durerile adesea sînt calmate prin vărsături abundente, constituite din lichide de hipersecreție, uneori conținînd și alimente ingerate la prînzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză metabolică, hiperazotemie. În faza de atonie stomacul este dilatat și nu se mai contractă, radiologic apare ca o pungă imensă, atonă, plină cu lichid și reziduuri alimentare, durerile sînt alternante, vărsături se produc la 2—3 zile și sînt fetide, tulburările hidro-electrolitice sînt grave (8).

### Accelerarea evacuării gastrice

Accelerarea evacuării gastrice este mai rară, de obicei fiind consecința intervențiilor chirurgicale gastrice: rezecții gastrice sau operații de evacuare (piloroplastia). Gastrectomia parțială, modificînd anatomia funcțională a stomacului prin îndepărtarea zonei antropilorice, alterează evacuarea gastrică, indiferent de modul de restabilire a continuității tractului digestiv. Accelerarea evacuării este prezentă pentru toate alimentele, chiar și pentru acelea care în mod normal inhibează evacuarea gastrică pe calea reflexelor entero-gastrice, deoarece lipsa secreției acide și deconectarea bulbului duodenal din circuitul alimentar scot din funcție principalele mecanisme prin care este inhibată evacuarea gastrică. Diferențele privind viteza și fracția evacuată după reconstrucțiile de tip Bilioth I sau II sînt minore (2). Evacuarea rapidă a alimentelor deține un rol central în patogenia complicațiilor postgastrectomiei: sindromul postprandial precoce, intoleranța la lactoză etc. (a se vedea „Fiziopatologia stomacului operat”). Secționările nervoase simple (vagotomia supraselectivă fără drenaj) pot de asemenea tulbura

evacuarea gastrică, accelerînd faza precoce a procesului, din cauza imposibilității relaxării receptive (2, 11).

Unele afecțiuni digestive accelerează evacuarea stomacului prin lipsa stimulării mecanismelor inhibitoare duodenale. Astfel, în insuficiența pancreatică deficitul de amilaze face ca amidonul să nu poată fi scindat în produși care exercită o presiune osmotică crescută și, ca urmare, stimularea osmoreceptorilor duodenali va fi deficitară (2). Printr-un mecanism similar acționează și deficitul de lipază, care are ca urmare scindarea insuficientă a trigliceridelor și, deci, o stimulare redusă a receptorilor lipidosensibili duodenali cu efect inhibitor asupra evacuării gastrice. Accelerarea evacuării stomacului este prezentă și la bolnavii cu insuficiență lactazică, din cauza deficitului scindării lactozei în glucoză, și galactoză, substanțe osmotice active (2).

În ulcerul duodenal cercetările cu metoda diluției markerilor, cu metode radiologice și izotopice (2, 14) au demonstrat că evacuarea gastrică este mai rapidă, tulburare mai netă la hipersecretori. Dat fiind că la normali, încărcarea acidă a bulbului duodenal stimulează receptorii acidodosensibili (2, 5), declanșînd un reflex adrenergic, care printr-un mecanism de *feedback* inhibează atât secreția acidă cît și motilitatea gastrică, lipsa inhibării evacuării gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal și hipersecreție acidă apare ca o tulburare caracteristică a acestei afecțiuni (14, 19). Încărcarea acidă puternică a regiunii bulbului duodenal se consideră că ar avea un rol important în patogenia ulcerului duodenal (a se vedea „Etiopatogenia ulcerului duodenal“).

Evacuarea gastrică este accelerată și la bolnavii cu sindrom Zollinger-

Ellison, tulburare care persistă și după blocarea secreției acide prin metiamidă (4). Deoarece administrarea pentagastrinei în doze maxime declanșează hipersecreție acidă, dar nu modifică timpul de evacuare gastrică nici la martori sănătoși și nici la bolnavi cu S.Z.—E., accelerarea evacuării gastrice la cei cu tumori hipersecretante de gastrină nu este consecința nici a hipersecreției acide și nici a hipergastrinemiei (4).

### Refluxul duodeno-piloric

Refluxul duodeno-piloric este consecința incompetenței sfincterului piloric, a cărui funcție principală fiziologică este tocmai aceea de a împiedica fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac. Existența refluxului duodenal a fost considerată a deține un rol important în patogenia gastritelor cronice și a ulcerului gastric (a se vedea capitolele respective de fiziopatologie), la acești bolnavi fiind evidențiată prin tubaj prezența conținutului biliar în stomac în perioada postprandială sau în secreția nocturnă. Fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac are loc la cei cu ulcer gastric atunci cînd se produce o contracție duodenală nesincronizată cu o contracție antrală, sau cînd există contracții duodenale rapide. În ulcerul gastric insuficiența pilorică, persistentă și în perioadele neevolutive ale ulcerului, este pusă în evidență prin lipsa răspunsului contractil piloric după acidierea bulbului duodenal sau injectarea de secretină și CCK, metode care la normali produc contracția puternică a sfincterului piloric. Dintre componenții conținutului duodenal se admite că un rol patogenetic important au sărurile biliare, agenți capabili de a



rupe bariera mucoasei gastrice, dar și lizolecitina și enzimele pancreatice (a se vedea „Bariera mucoasei gastrice“).

## Farmacologia motricității gastrice

Din datele menționate anterior reiese atît frecvența, cît mai ales importanța patogenetică a tulburărilor motricității gastrice în diferite afecțiuni digestive și mai ales în ulcerul peptic gastro-duodenal. Din nefericire, în raționamentul clinico-terapeutic nu s-au încetățenit încă cunoștințe privind prezența și importanța acestor tulburări, ce ar permite o abordare terapeutică mai complexă și eventual mai eficientă a acestor afecțiuni. Tratamentul ulcerului gastric și duodenal, exceptînd anticolinergicele, se rezumă la reducerea agresiunii clorhidro-peptice fără a se adresa tulburărilor de motilitate. Foarte pe scurt, vom descrie care sînt — sau nu sînt — efectele principalelor medicamente utilizate în terapeutică asupra motilității gastrice.

a) *Anticolinergicele* se utilizează în tratamentul ulcerului gastro-duodenal pentru reducerea secreției gastrice acide prin suprimarea controlului vagal; investigațiile recente

au evidențiat că secreția bazală scade cu 40—50%, iar cea stimulată cu 30—40% (21). Alături de acest efect, anticolinergicele scad semnificativ rata evacuării gastrice, efect care, după unii autori, este preponderent față de cel secretor (18). Acest ultim efect ar prelungi timpul de contact al antiacidelor cu efect local, deși nu s-a reușit demonstrarea clară a unei astfel de potențări (21). Răspunsul individual la anticolinergice este foarte variabil, depinzînd de rata absorbției preparatului utilizat. Tendința la hiposecreție în ulcerul gastric, coexistentă cu întîrzieră evacuării gastrice, confirmată cel puțin la o parte din bolnavi, indică o utilizare limitată a anticolinergicilor în această boală; în schimb, indicația lor este pleneră în ulcerul duodenal, unde s-a demonstrat existența accelerării evacuării gastrice (14, 15, 21).

b) *Inhibitorii receptorilor de tip  $H_2$*  (cimetidina, metiamida) utilizați pe scară largă în terapia ulcerului gastro-duodenal, nu influențează motilitatea gastrică la bolnavii cu ulcer duodenal (5, 18).

c) *Metoclopramida*, doperidonul și bromopridul cresc peristaltismul gastric și accelerează evacuarea gastrică, fiind deci indicate în afecțiunile care evoluează cu încetinirea evacuării gastrice.

## Bibliografie selectivă

1. BLUM A. L., PETER R., KREIS G. J. — *Acta hepato-gastroent.*, 1975, 22, 47—54.
2. COOKE A. R., CHRISTENSEN J. — Motor Functions of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders Comp., 1978, p. 629—640.
3. DAVENPORT H. W. — Physiology of Digestive Tract, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1977.
4. DUBOIS A., EERDEWEGH P. V., GARDNER J. D. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 255—263.
5. GALMICHE J. P., MIGNON N., BONFILS S. — La motricité digestive, *Encyclopedie Médico-Chirurgicale*, 1978, 9 000, A/10, 1—14.
6. GROSSMAN M. I., BRAZIER M. A. B., LECHAGO J. — Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System, Academic Press, Inc., New York, 1981.
7. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 609—632.
8. HARDOUIN J. P. — Sténose du pylore. In: „Pathologie médicale“ (sub red.

- Péquirot H.), Edit. Mason, Paris, 1975, p. 1 085—1 086.
9. HENNING N., BERG G. — Digestia și resorbția. In: „Fiziopatologia specială” (sub red. Heilmeyer L.), Edit. medicală, București, 1968, ediția a XI-a, p. 505—510.
  10. HUMMEL S., BERGMANN M. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1979, 32, 24, 1 110—1 112.
  11. JORDAN P. H. — *Ann. Surgery*, 1976, 184, 6, 659—671.
  12. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinale Physiologie*, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, 1976.
  13. LAVIGNE M. E., WILEY Z. D., MARTIN P. și colab. — *Amer. J. Surg.* 1979, 138, 644—651.
  14. MALAGELADA J. R., LARACH J. R. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, suppl. 63, 115—131.
  15. MILLER L. J., MALAGELADA J. R., LONGSTRETH G. F., LIANG V. W. G. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 11, 857—864.
  16. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*. Simep Editions Villeurbanne, 1976.
  17. MIR S. S., TELFORD G. L., MASON R., ORMSBEE H. S. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 1 443—1 448.
  18. ROZE C. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1980, 4, 600—615.
  19. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology” (sub red. Gitnick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 34—64.
  20. TEODORESCU EXARCU I. (sub red.) — *Fiziopatologie specială*. Litografia I.M.F. București, 1981, p. 100—105.
  21. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 114, suppl. 55, 84—95.

## Vărsăturile

Vărsătura, unul dintre cele mai frecvente simptome în patologia clinică, este caracterizată prin evacuarea forțată a conținutului gastro-intestinal pe cale bucală, ca urmare a unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau obstructive la diferite niveluri ale tractului digestiv sau al altor organe, a administrării unor medicamente, a unor substanțe toxice sau a unor stări fiziologice (sarcina) (tabelul X). Deși condițiile etiologice care pot produce vărsături sînt multiple, răspunsul emetic este declanșat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vărsăturii fiind un fenomen somato-visceral integrat (2, 4, 6). În măsura în care prin vărsătură se elimină substanțe nocive organismului, actul emetic poate fi considerat ca un mecanism de apărare (1, 4).

### Mecanismele vărsăturilor

Vărsătura include un complex secvențial de fenomene neuromusculare care pot fi reproduse expe-

rimental. La animale, stimularea electrică a regiunii bulbare dorso-laterale induce vărsătura, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici, experiment care duce la concluzia că centrul de coordonare al vărsăturilor se află în bulb.

*Centrul bulbar al vomei* se află în porțiunea latero-dorsală a bulbului în formațiunea reticulată, în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari și ai defecației, nucleii cu care realizează conexiuni neuronale. Stimularea centrului bulbar se produce uneori prin creșterea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite (1, 4). Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sînt precedate de grețuri, iar participarea mușchilor voluntari este modestă („vărsături în jet”). Majoritatea vărsăturilor sînt produse reflex prin impulsuri declanșate de la nivelul unor diferite zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.



**TABELUL X**

**CLASIFICAREA VĂRSĂTURILOR**  
(REPRODUS DUPĂ ȘUȚEANU ȘT., 1978)

1. Afecțiuni psihice
  - anorexia nervoasă
  - nevrozele anxioase și depresive
2. Afecțiuni neurologice
  - tumorile cerebrale
  - meningite
  - hidrocefalia
  - hemoragia cerebrală și meningeă
  - traumatismele cranio-cerebrale
3. Afecțiuni vestibulare
  - sindromul Menière
  - otitele medii și interne
4. Afecțiuni cardiovasculare
  - infarctul miocardic acut
  - insuficiența cardiacă congestivă
  - encefalopatia hipertensivă
  - insuficiența circulatorie mezenterică
5. Afecțiuni gastro-intestinale
  - 5.1. Acute
    - apendicita acută
    - colecistita acută
    - ulcerul perforat
    - pancreatita acută
    - ocluzia intestinală
  - 5.2. Cronice
    - ulcerul gastro-duodenal
    - cancerul gastric
    - gastritele cronice
    - insuficiența evacuatorie gastrică + stenoza pilorică
    - litiaza biliară
    - pancreatita cronică
6. Tulburări metabolice
  - acidocetoza diabetică
  - insuficiența corticosuprarenală
  - hipertiroidism
  - hiperparatiroidism
7. Insuficiența renală cronică în stadiu uremic
8. Vărsături febrile
  - infecții bacteriene și virale (pneumonii, hepatita virală etc.)
9. Sarcina
10. Kinetozele
11. Medicamente
12. Intoxicații

Impulsurile emetice, în funcție de zona de unde sînt declanșate, au trei origini (1):

1. Impulsuri de la zona chemoceptoare din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planșeului ventriculului IV (aria postrema sau zona de declanșare chemoceptoare — Chemoreceptive Trigger Zone — CTZ). CTZ este stimulată direct de

către substanțe emetizante prezente în sînge sau în LCR, iar distrugerea ei abolește răspunsul emetic central (2). Receptorii acestei zone sînt stimulați prin dezechilibre metabolice endogene (insuficiența renală cronică cu uremie, acidoza diabetică), substanțe toxice exogene și unele medicamente (apomorfina, ipeca, picrotoxina, digitala, citostaticele), unele din aceste substanțe acționînd și asupra receptorilor gastrici (2). Tot acest centru mediază și vărsăturile din cadrul kinetozelor (4).

CTZ este considerată ca o stație aferentă conectată cu centrul bulbar, deoarece stimularea ei produce voma numai dacă acest centru este intact.

2. Impulsuri de la nivelul receptorilor din organele interne (tractul gastro-intestinal și glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii și ureterele, organele genitale, peritoneul), a căror iritare mecanică sau chimică poate declanșa vărsătura. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea de sulfat de cupru (1, 4), care administrat oral, are puternică acțiune emetizantă. Denervarea stomacului face animalul refractar la efectul sulfatului de cupru, dar după absorbție este declanșată vărsătura prin mecanism central, substanța stimulînd zona chemoreceptoare (2). Administrarea sulfatului de cupru intravenos declanșează vărsătură tot prin mecanism central ce trece prin CTZ, deși ablația acestei zone face ca animalul de experiență să nu răspundă la apomorfina, păstrează însă sensibilitatea centrului bulbar la sulfat de cupru. Locul de acțiune a sulfatului de cupru este deci triplu (receptori periferici, centrul bulbar și CTZ).

3. Impulsuri de la structurile nervoase, suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care me-

diază acțiunea unor stimuli psiho-genii (emoții, dureri, discuții despre subiecte neplăcute etc.), imagini dizgrațioase, vederea singelui, mirosuri dezagreabile, impulsuri labirintice (rău de mare, de avion etc.), ajungând la bulb prin căile specifice ce leagă centrii superiori și polul central al analizatorilor optic, acustic, olfactiv și vestibular de centrul bulbar al vomei (1, 4).

*Căile aferente* pornesc de la nivelul centrilor nervoși superiori, aria postrema și receptorii periferici localizați în organe. Identitatea structurală a acestor receptori și localizarea lor exactă sînt necunoscute, dar distensia unor organe cavitare (pilor, duoden, intestin subțire, colon, arborele biliar) sau iritarea lor chimică (cu sulfat de cupru) duce la apariția vărsăturii (4), iar denervarea organelor, întrerupînd calea aferentă, blochează vărsăturile periferice. Se postulează și existența de aferențe corticobulbare, încă neidentificate morfologic, care mediază impulsurile senzoriale (miros, gust, imagini, trăiri afective), jucînd un rol probabil în medierea vărsăturilor psihogene (4).

*Căile eferente* sînt somato-viscerale, fiind reprezentate în special de nervii frenici (diafragm), nervii spinali (intercostali și musculatura abdominală), nervii cranieni (musculatura faringelui, vîlului palatin etc.), nervii pneumogastriци (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) și nervii simpatici. Contractiile musculaturii striate respiratorii și abdominale sînt mediate de nervii somatici spinali (4).

### Caracterele clinice ale vărsăturilor

Vărsătura se compune din 3 fenomene, contemporane sau succesive: greața, contracturile spasmodice

și expulzia, primele două fenomene fiind preparatorii pentru eliminarea conținutului gastro-intestinal. În clinică aceste 3 fenomene pot apare în succesiunea amintită, intervalul dintre ele fiind variabil, dar există și vărsături în care lipsește greața, precum și greață — cu sau fără contracturi spasmodice — neurmătată de vărsături. Greața poate persista și după încetarea vărsăturilor.

a) *Greața* este o senzație specific umană fără o definiție precisă, termenul avînd dimensiune fiziopatologică, psihologică și chiar literară. Deși există o serie de procedee de provocare (stimulare labirintică, dureri, amintiri neplăcute, evocări sexuale etc.), mecanismele neuropsihice prin care se generează această senzație dezagreabilă rămîn necunoscute. Greața se asociază frecvent cu hipersalivație, lăcrimare și alte fenomene vegetative (amețeli, transpirații, paloare, midriază, tahicardie, respirații ample, rapide și neregulate). În timpul grețurilor, peristaltismul gastric se reduce, iar tonusul duodeno-jejunal crește, condiționînd apariția refluxului duodeno-gastric (4, 6). Astfel se realizează acumularea conținutului duodeno-gastric în corpul și fundul stomacului, menținută prin apariția unei contractii la nivelul incizurii angulare.

b) *Contracturile spasmodice* preced expulzia, fiind de fapt mișcări respiratorii spasmodice și abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergența mișcărilor inspiratorii ale musculaturii toracice și ale diafragmului față de contractiile expiratorii ale musculaturii abdominale (4). În cursul acestor mișcări, porțiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximală se relaxează. Porțiunea fundică fiind relaxată, în timpul contracturilor spasmodice conținutul gastric este proiectat repetat în sens cranial.



Actul vomei începe printr-o inspirație adâncă, glota rămâne închisă, iar presiunea intratoracică scade la valori subatmosferice. Expulzia în această fază este împiedicată de închiderea sfincterului faringoesofagian. Cardia și esofagul inferior sînt dilatate, peristaltismul esofagian sistează, astfel încît atunci cînd contracțiile peretelui abdominal se opresc, conținutul gastric, proiectat în sus, se reîntoarce în stomac. În timpul acestor contracții crește secreția gastrică de mucus, iar secreția acidă scade. Apar mișcări segmentare puternice ale duodenului, cu unde antiperistaltice (2), conținutul intestinal fiind regurgitat în stomac dacă aceste contracții sînt violente și prelungite.

c) *Expulzia* constă în eliminarea forțată a conținutului gastric prin gură. Musculatura abdominală se contractă puternic, cardia se deschide iar pilorul se contractă. Datorită gradientului dintre presiunea intratoracică și cea intraabdominală, porțiunea abdominală a esofagului și cardia sînt aspirate în torace, producîndu-se o hernie hiatală temporară. În timpul eliminării forțate se pot produce lacerări ale mucoasei esofagului inferior, situație în care vărsăturile pot fi urmate de hematemă, constituindu-se sindromul Mallory-Weiss (1, 4, 7). Contracțiile musculaturii abdominale deplasează diafragma în sus, iar presiunea intratoracică crescută va expulza incomplet conținutul esofagian. Cît timp presiunea intraabdominală este ridicată, fluxul eso-gastric este împiedicat. Odată cu încetarea acestor contracții, peristaltismul esofagian se reia, iar conținutul esofagian este împins în stomac, după care sfincterul esofagian inferior se închide. Dacă volumul rezidual gastric este suficient de mare, se repetă ciclul contracturilor spasmodice urmate de

expulzie. În final, musculatura striată se relaxează și se reia respirația normală (2).

Ponderea principală în realizarea actului vomei la om aparține musculaturii striate, dovadă fiind abolirea vomei după administrare de curara. Cu toate acestea la bolnavii cu sechele postpoliomielitice, la care este paralizată întreaga musculatură toracică și abdominală și respirația este asigurată mecanic, vărsătura poate avea loc.

### Fenomenele asociate vărsăturii

a) *Hipersalivația* este comună vărsăturilor și se datorează conexiunilor de vecinătate dintre nucleii salivari și centrul bulbar al vomei.

b) *Dilatația pupilară* acompaniază frecvent vărsăturile, mecanismul ei de producere fiind necunoscut.

c) *Transpirațiile* mai mult sau mai puțin profuze reprezintă alte tulburări vegetative asociate vărsăturilor.

d) *Tulburările de ritm cardiac*: greața se însoțește de obicei de tahicardie iar contracturile spasmodice de bradicardie, probabil datorită modificărilor respiratorii și de presiune intratoracică.

e) *Inversarea peristalticii* este evidențiată prin prezența frecventă a conținutului intestinal în materialul expulzat prin vărsătură. Acest mecanism a fost confirmat la animale (2), dar nu și la om. Deși denervarea intestinală la animal sau rezecția intestinală nu afectează mecanismul de producere a vărsăturii (4), totuși intestinul rămîne o arie importantă din care pot pleca impulsuri emetice.

f) *Modificările motilității colonului*: asocierea frecventă a vărsăturii cu defecație sugerează că centrul nervos ai acestor acte sînt stimulați

prin mecanisme asemănătoare, răspunsul individual apărut depinzând de starea organelor periferice (4).

### Consecințele metabolice ale vărsăturilor

Vărsăturile, indiferent de mecanismele prin care se produc, determină pierderea conținutului gastro-intestinal, compus din alimente și secreții digestive. În cazul vărsăturilor masive și repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice abundente, care se reflectă asupra constantelor electrolitice și acido-bazice:

— *Hipopotasemia* este consecința aportului alimentar scăzut (prin eliminarea alimentelor) și a pierderilor secrețiilor digestive cu conținut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare,  $H^+$  acumulându-se intracelular, ceea ce are ca urmare instalarea unei alcaloze metabolice. Depleția de potasiu asociată cu alcaloza tulbură resorbția renală a  $Na^+$  și  $K^+$ , crescând eliminările urinare ale ambilor ioni. Depleția de  $Na^+$  pune în funcție sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care accentuează și mai mult pierderea renală de potasiu, alături de conservarea sodiului. Dacă acest cerc vicios se menține timp îndelungat, survin modificări morfologice tubulare renale asemănătoare celor întâlnite în nefropatia kaliopenică (4).

— *Alcaloza* se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu mare concentrație în  $H^+$ , reducerea volumului extracelular și hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a  $H^+$ , sînt principalii factori care generează alcaloza metabolică.

— *Depleția de sodiu* se datorează pierderilor digestive la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecințele depleției de sodiu vor

fi hiponatremia, hipotensiunea, scăderea volumului sanguin, hemoconcentrația și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Niveleurile reninei și aldosteronului plasmatic vor crește, dar sensibilitatea la mediatorii presori va fi scăzută datorită depleției de  $Na^+$  și  $K^+$ . Debitul sanguin renal scade și ca urmare scade și filtrarea glomerulară, iar creatininemia crește. Biopsia renală poate depista hiperplazia aparatului juxtaglomerular (4).

În cazul vărsăturilor abundente și incoercibile, tulburările hidro-electrolitice și acido-bazice, împreună cu alți factori, pot concura la realizarea tabloului insuficienței renale, inițial funcționale, apoi organice.

### Fiziopatologia vărsăturilor în afecțiuni gastro-intestinale

*Afecțiuni acute.* Vărsăturile reprezintă un simptom frecvent, dar nespecific, în majoritatea afecțiunilor abdominale acute. În *apendicita acută* vărsăturile sînt prezente în peste 90% din cazuri, de obicei după apariția durerii, sînt repetitive, se însoțesc de grețuri, care le preced și le urmează și se datorează iritării receptorilor regionali și peritoneali prin procesul inflamator apendicular. În *colecistite acute*, însoțite sau nu de litiază biliară, vărsătura se datorează distensiei arborelui biliar, la care se poate adăuga factorul inflamator. Durerea precede vărsăturile cu conținut bilios, repetate, uneori incoercibile, care nu sînt în general atât de intense ca în pancreatita acută sau în ocluzia intestinală. În *pancreatita acută* vărsăturile fac parte din simptomele cardinale ale bolii, fiind prezente în 80—90% din cazuri (3, 4) și se datorează distensiei pancreatice și iritării receptorilor duodenali și peritoneali



(4). Vărsăturile din pancreatita acută sînt abundente și incoercibile, ducînd la apariția tulburărilor hidro-electrolitice cu posibilitate de evoluție spre insuficiență renală. Substanțele endogene eliberate din focarele necrotice joacă un posibil rol, adăugînd o componentă centrală (bulbară) vărsăturilor. Datorită durerii, motilitatea gastrică scade prin mecanism reflex și apar spasme pilorice favorizînd expulzia. *Hemoragia digestivă superioară* se poate exterioriza prin hematemeză, cînd pierderea de sînge este de peste 400—500 ml și produce distensie gastrică cu stimularea receptorilor parietali. *Perforația* ulcerului gastro-duodenal induce vărsături prin iritarea receptorilor peritoneali. În *ocluzia intestinală* caracterul vărsăturilor depinde de sediul obstrucției. În ocluziile superioare, vărsăturile sînt abundente, profuze, pierzîndu-se cantități mari de sucuri digestive, iar în ocluziile distale vărsăturile sînt mai puțin frecvente și abundente, dar nu au conținut fecaloid. Ca mecanism, ele se datorează distensiei anselor intestinale, iritației peritoneale și rezorbtiei unor produși toxici de origine bacteriană și necrozei peretelui intestinal, în cazurile în care aceasta se produce (1, 4).

*Afecțiuni cronice.* Bolnavii cu *gastrite acute și cronice* pot prezenta vărsături ocazionale, necaracteristice și nespecifice, mai ales cînd procesul inflamator se asociază cu prezența bacteriilor și toxinelor (salmonelle, stafilococi, intoxicații alimentare). Vărsătura se datorează iritării receptorilor gastrici și nu este corelată cu intensitatea și extinderea alterărilor morfologice ale mucoasei (4). În *ulcerul gastric și duodenal* vărsăturile sînt neobișnuite, cel puțin înainte de apariția complicațiilor (perforație, stenoză). Vărsăturile sînt

de obicei postprandiale precoce, apărînd la 2—3 ore după alimentație. La unii bolnavi retenția gastrică (prezența resturilor alimentare la examenul baritat fără existența obstrucției piloro-duodenale) apare ca o consecință a evacuării încetinite, ca urmare a tulburării inervației autonome, a neuropatiei diabetice sau de alte etiologii, coexistenței unei litiaze biliare sau tratamentului cu anticolinergice. Îndrumarea acestor cazuri la chirurgie este cu totul greșită. Tulburări de evacuare pot apare și după *vagotomie* sau la bolnavii cu *cancer gastric*, în absența oricărei obstrucții. În *stenoza pilorică*, de natură benignă sau malignă, vărsăturile apar postprandial tardiv, sînt abundente și conțin resturi alimentare. Volumul lor este crescut și de acumularea sucului gastric. Lichidul vomitat poate avea miros fetid datorită digestiei gastrice care avansează pe măsură ce alimentele stagnează în stomac. Vărsăturile biliase constituie una dintre complicațiile problematice ale *gastrectomiei parțiale*; ele pot apare dimineata, pe nemîncate, însoțite de grețuri și gust neplăcut în gură, sau postalimentar precoce (la 15—30 minute), conținutul este bilios, fără resturi alimentare. S-au incriminat mai mulți factori în apariția acestor vărsături. Distensia ansei aferente este considerată de unii autori drept cauza principală (4). Gastrita bontului datorită refluxului secrețiilor duodeno-pancreatice, ar duce la creșterea sensibilității receptorilor gastrici (stomac iritabil) (1, 4). Operațiile prin care se derivă secreția biliară (ansă Roux, interpoziție de segment jejunal izoperistaltic) au rezultate bune în aceste cazuri. Coexistența herniei hiatale — ce apare în urma lezării ligamentelor frenoesofagiene în cursul intervenției — constituie un factor favo-

rizant al vărsăturilor, deși corectarea lor anatomică rămâne uneori inefficientă (4). *Sindromul arterei mezenterice superioare* (caracterizat prin compresiunea intermitentă a duodenului datorită poziției anatomice a arterei mezenterice care are un traiect în unghi ascuțit față de aortă și trece peste a 3-a por-

țiune a duodenului) evoluează uneori cu vărsături bilioase, ce apar prin distensia duodenului proximal. Slăbirea ponderală, hiperlordoza, intervențiile chirurgicale abdominale anterioare reprezintă factori favorizanți, dar sindromul poate apare și în asociere cu ulcerul duodenal și pancreatite.

### Bibliografie selectivă

1. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. medicală, București, 1978, p. 698—702.
2. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, ed. a IV-a, Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
3. DIETSCHY J. H. — Disorders of the Gastrointestinal Tract, Grune & Stratton, New York, 1976.
4. FELDMAN M., FORDTRAN J. S. — Vomiting. In: „Gastrointestinal Disease” (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Comp., Philadelphia, 1978, p. 200—216.
5. HARDY J. D., ARTZ C. P. — Complications of Surgery and Their Management, W. B. Saunders & Comp., Philadelphia, 1967.
6. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, 1976.
7. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastro-duodenală, Edit. medicală, București, 1978.
8. ȘUȚEANU ȘT., PROCA E., STAMATIOU I., DIMITRESCU AL. — Practica medicinei interne în ambulatoriu, Edit. medicală, București, 1978, p. 465—476.

## **Fiziopatologia stomacului operat**

Intervențiile chirurgicale gastro-duodenale, prin noile condiții anatomice și funcționale pe care le creează, determină o serie de tulburări, care pot să se manifeste imediat după intervenție, sau după un interval variabil de adaptare. Din statistici cumulative, reiese că aproape 50% din bolnavii cu stomac operat prezintă o formă sau alta de suferință postoperatorie (26, 36), datorită nu numai intervenției chirurgicale în sine, ci și modificărilor funcționale biliare, pancreatice și intestinale ce apar ca o consecință a procedurilor chirurgicale. Aproximativ 5—15% din bolnavii cu stomac operat prezintă forme majore de complicații tardive, motiv pentru care mulți autori sînt destul de pesimiști în ceea ce privește rezultatele generale ale chirurgiei gastro-duodenale

(36). Stabilirea indicațiilor chirurgicale corecte și alegerea tipului de intervenție influențează profund rezultatele ulterioare, iar o operație efectuată incorect din punct de vedere tehnic aduce după sine apariția tulburărilor postoperatorii imediate sau tardive. Alegerea inoportună a momentului intervenției, starea generală a bolnavului și asocierea altor afecțiuni intervin ca factori adiționali în apariția acestor complicații. Complicațiile sînt mai comune după intervenții efectuate pentru ulcer duodenal decît pentru ulcer gastric și, cu cît intervenția este mai mutilantă, acuzele ulterioare vor fi mai exprimate (50). Deși literatura medicală și chirurgicală privind morbiditatea după chirurgia gastro-duodenală este deosebit de vastă, complexitatea acestor suferințe, sub



aspect patogenetic și clinic, face ca definiția, caracterizarea și tratamentul lor să fie marcate de controverse (26, 30, 36, 50).

### Modificările morfofuncționale induse de intervențiile chirurgicale gastro-duodenale

Procedeele chirurgicale practicate la ora actuală în majoritatea secțiilor de chirurgie sînt vagotomia și gastrectomia parțială, ambele cu multiple variante și cu tulburări morfofuncționale consecutive diferențiate, în funcție de afecțiunea pentru care s-a efectuat intervenția, precum și de tipul și tehnica operației (26, 50).

**Vagotomia** constă în secționarea nervului vag la nivelul porțiunii sale subdiafragmatice. Prin vagotomie tronculară se secționează întregul trunchi vagal, iar prin vagotomie selectivă și supraselectivă se secționează doar ramurile destinate ariei oxintice a stomacului (17, 23, 26, 48). Vagotomia elimină faza cefalică a secreției în mod principal și influențează mecanismele colinergice ale secreției bilio-pancreatice și motilitatea tubului digestiv, iar completată cu antrectomie, vagotomia elimină faza gastrică (gastrinică) a secreției acide. Refacerea continuității tractului digestiv se poate face prin gastroduodenostomie sau gastrojejunostomie. În cazul bolnavilor cu risc operator crescut, vagotomia se mai poate completa cu diferite procedee de drenaj (tehnica Heinecke, Mikulicz sau Finney) (23), prin care nu se exclude faza gastrică a secreției (35, 60). Vagotomia cu variantele ei este o operație mai fiziologică decît gastrectomia parțială, nefiind mutilantă.

**Gastrectomia parțială** (rezecția gastrică) constă în îndepărtarea a 65—

75% din porțiunea distală a stomacului, procedeu prin care se abolește faza cefalică a secreției gastrice — prin îndepărtarea unui procent variabil al celulelor parietale —, iar faza gastrică a secreției se exclude adecvat prin îndepărtarea antrului. Refacerea continuității tractului digestiv se poate face după următoarele tipuri:

- tipul Billroth I (anastomoză gastro-duodenală termino-terminală);
- tipul Billroth II (anastomoză gastro-jejunală termino-laterală), cu variantele Hoffmeister-Finsterer, cînd anastomozarea se face de-a lungul jumătății liniei de rezecție sau Reichel-Pólya, cînd anastomozarea se face de-a lungul întregii linii de rezecție.

Fiecare din aceste tipuri de intervenție are consecințe fiziopatologice proprii, favorizînd apariția unor complicații postoperatorii (tipul Billroth II favorizează sindromul dumping și sindromul de ansă oarbă, tipul I, mai dificil de executat datorită inegalității bontului gastric cu bontul duodenal, favorizează refluxul duodeno-gastric, gastritele postoperatorii, și, după unii, ulcerul jejunal postoperator) (23).

Alte tipuri de gastrectomii sînt:

- *Gastrectomia parțială superioară* (fundectomia), aplicată în cazul ulcerelor gastrice localizate la nivelul fundusului;

- *Gastrectomia totală*, cu interpoziție izoperistaltică de segment jejunal, operație de elecție în sindromul Zollinger-Ellison sau în cancerul gastric;

- *Gastroenterostomia simplă*, cu reconstrucție antecolică (după Braun) sau retrocolică, operații mai rar efectuate, de obicei acolo unde intervențiile descrise anterior nu se pot efectua din motive tehnice;

- *Fundoplicația* (după tehnica Nissen), se efectuează pentru trata-

mentul chirurgical al esofagitei de reflux (23).

La începutul erei chirurgicale, gastrectomia parțială a fost operația de elecție pentru tratamentul operator al ulcerului gastro-duodenal, dar ulterior, prin extinderea vagotomiei, s-a considerat că rezecția gastrică, fiind mutilantă, este un procedeu nefiziologic. De altfel, frecvența și severitatea complicațiilor sînt mai mari după gastrectomii parțiale decît după vagotomii. Astăzi, gastrectomia parțială rămîne operația de preferat la bolnavii cu stenoze pilorice, la care vagotomia ar duce la tulburări majore motorii, datorită modificărilor preexistente instalate ca urmare a stenozei.

Toate intervențiile gastro-duodenale, indiferent că este vorba de vagotomie sau gastrectomie parțială, modifică funcțiile secretorie și motorie ale stomacului, ceea ce va avea consecințe asupra celorlalte segmente ale tubului digestiv și asupra metabolismului în general. În ce măsură aceste modificări vor da naștere complicațiilor postoperatorii imediate și/sau tardive (26) depinde de modalitățile de adaptare și compensare ale organismului respectiv, precum și de felul și tehnica intervenției practicate.

### **Secreția gastrică după intervenții gastro-duodenale**

Scopul intervențiilor gastro-duodenale, în marea majoritate a cazurilor, este reducerea secreției gastrice acide. Toate tipurile de intervenție îndeplinesc acest deziderat dacă sînt efectuate pe baza unor indicații corecte și în condiții tehnice adecvate. Probleme postoperatorii pot surveni însă, atît datorită persistenței secreției gastrice acide, cît și datorită suprimării ei. După cele două tipuri fundamentale de inter-

venție — vagotomia și, respectiv, gastrectomia parțială —, scăderea secreției gastrice acide se realizează prin mecanisme diferite, de aceea particularitățile evoluției secretorii după aceste operații vor fi prezentate separat.

### *Secreția gastrică acidă după vagotomie*

În mod normal, distribuția anatomică a nervului vag prezintă variații multiple în ceea ce privește repartizarea subdiafragmatică. În majoritatea cazurilor, în porțiunea subdiafragmatică vagul se divide într-o ramură anterioară și una posterioară (nervii anterior și posterior Latarjet). Ramura anterioară urmează curbura mică la o distanță de 0,5—1 cm, emițînd 2—12 ramuri ce se repartizează curburii mici și peretelui anterior gastric. Fibrele vagale sînt însoțite de fibre simpatice, astfel încît secționarea acestui trunchi are semnificația vagotomiei și simpaticotomiei parțiale. Uneori nervul anterior este dublu, iar numărul și locul ramificațiilor variază de la individ la individ. Nervul anterior Latarjet inervează aria oxintică, dar uneori poate descinde pînă la nivelul pilorului. Din diviziunea hepatică a nervului pornește ramura pilorică, ce își distribuie fibrele zonei antro-pilorice, avînd variante topografice multiple.

Ramura posterioară a vagului are originea la nivelul hiatusului diafragmatic, subdivizîndu-se dedesubtul diafragmului într-o ramură gastrică posterioară și una celiacă, ce urmează traectul arterei gastrice stîngi. Ramura vagală posterioară ajunge la nivelul unghiului gastric și are ramuri mai puține decît ramura anterioară, uneori însă ajunge pînă la nivelul pilorului.



Nervul vag este constituit din fibre colinergice având două efecte principale: stimularea neurocrină directă a celulelor parietale (11, 48) și eliberarea, prin mecanisme colinergice, a gastrinei. Ca urmare, nervul vag intervine în mod fiziologic atât în faza cefalică cât și în cea gastrică a secreției gastrice acide. În ultimul timp s-au descris și fibre vagale cu acțiune inhibitorie asupra secreției gastrice acide, distribuite numai la nivelul ariei oxintice. Mediatorul acestui efect vagal noncolinergic se presupune a fi bombesina (efect peptidergic) (53, 59).

Cunoscând distribuția și rolul funcțional al inervației colinergice gastrice, întreruperea nervului vag, ca procedeu de scădere a secreției gastrice acide, a fost inițiată de Latarjet în 1922 (24) și reluată de Dragstedt. Inițial marcată de complicații motorii majore și incidență crescută a recurențelor, tehnica vagotomiei s-a perfecționat ulterior, actualmente fiind practică în următoarele variante:

a) vagotomia tronculară — secționarea completă a ramurilor vagale anterioare și posterioare în porțiunea lor subdiafragmatică;

b) vagotomia selectivă — secționarea ramurilor anterioare și posterioare destinate corpului gastric, cu păstrarea diviziunii hepatice și celiace;

c) vagotomia supraselectivă (vagotomia proximală selectivă, vagotomia celulei parietale) — secționarea ramurilor trunchiului anterior și posterior destinate celor 2/3 superioare ale stomacului, cu păstrarea ramurilor 1/3 inferioară și a ramurilor hepatice și celiace.

Datorită multiplelor variante anatomice ale numărului și topografiei ramurilor distribuite stomacului, vagotomia, chiar și efectuată corect tehnic, poate fi uneori incompletă și inadecvată, ceea ce se va reflecta în

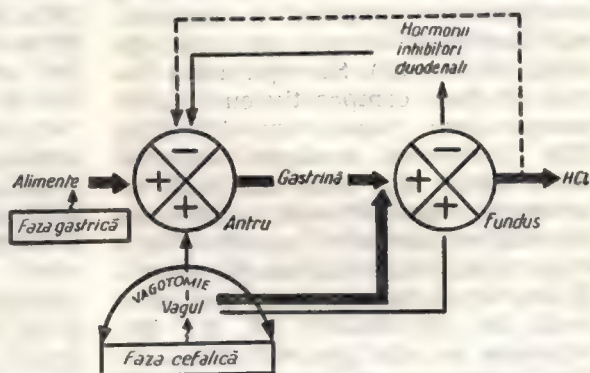


Fig. 95 — Vagotomia tronculară sau selectivă suprimă comanda nervoasă și reduce comanda hormonală.

apariția ulcerului recurențial. Din descrierea tipurilor de intervenție reiese că vagotomia tronculară exclude faza cefalică a secreției gastrice și eliberarea colinergică a gastrinei, iar prin păstrarea fibrelor vagale antro-pilorice, eliberarea gastrinei rămâne intactă (37); stimularea colinergică și gastrică a celulelor parietale fiind interdependente, suprimarea tonusului colinergic la nivelul ariei oxintice scade însă sensibilitatea celulelor parietale față de gastrină (11, 24, 37) (fig. 95).

Vagotomia poate fi combinată cu antrectomie și diferite procedee de drenaj. Prin antrectomie, îndepărtând zona celulelor G antrale, este exclusă faza gastrică a secreției. Operațiile de drenaj (piloroplastia și gastroenteroanastomoza) sînt efectuate pentru a preveni tulburările de motilitate și evacuare gastrică ce apar cu o frecvență variabilă după vagotomie, gastroenteroanastomoza fiind preferată doar atunci cînd piloroplastia nu poate fi efectuată din

motive tehnice (bulb duodenal deformat, polycatrical, stenozat, fibrozat, obezitate).

Toate tipurile de vagotomie reduc într-o măsură comparabilă secreția gastrică acidă bazală și stimulată, completarea vagotomiei cu antrectomia deprimând și mai mult secreția acidă (31, 33, 36). Secreția acidă bazală, studiată comparativ cu valorile preoperatorii, scade cu 70—85% (33). Urmărirea evoluției secreției acide bazale mai mulți ani după intervenție, demonstrează o revenire treptată a nivelului secretor, care după 5 ani depășește pragul semnificației statistice, creștere neconfirmată de toți autorii (33, 35, 36). Scăderea secreției gastrice acide este exprimată timp de 3—12 luni după intervenție, revenirea fiind treptată și prezentă după toate tipurile de intervenție (51).

Secreția gastrică stimulată cu insulină și pentagastrină scade cu 50—60% după toate tipurile de vagotomie (17, 36, 41, 43, 51). Kronborg (cit. 36) consideră că vagotomia tronculară reduce debitul acid maxial stimulată prin insulină cu 70%, iar cea selectivă cu 55—60%.

Hollander a propus în 1946 testarea secreției gastrice cu insulină, pornind de la considerentul că hipoglicemia indusă prin administrarea insulinei produce o stimulare eficientă a căilor colinergice. Secreția declanșată de stimularea cu insulină reprezintă aproximativ 75—85% din valoarea stimulării maximale cu histamină sau pentagastrină (41, 52). Piscul secretor apare după 60—90 de minute de la administrarea insulinei, fiind deci mai tardiv față de stimularea cu histamină sau pentagastrină. În primele 15—30 minute după administrarea insulinei, se poate constata o ușoară inhibiție a secreției, datorită hipoglicemiei precoce, care duce la sus-

tragerea substratului energetic al celulelor parietale. În privința mecanismului stimulării, alături de calea colinergică, se presupune că intervine și epinefrina, care se eliberează sub efectul hipoglicemiei și care, la rîndul ei, stimulează eliberarea de gastrină; de aceea unii autori consideră că stimularea prin insulină este nespecifică căilor colinergice și, deci, inadecvată pentru evaluarea integrității mecanismului vagal al secreției acide (21, 36, 44). Administrarea insulinei în perfuzie, încercată de unii autori, nu furnizează rezultate reproductibile (44). Absența secreției acide după stimularea cu insulină poate fi doar aparentă, datorită neutralizării prin reflux biliar.

După criteriile propuse de Hollander, testul este negativ dacă nu există diferențe semnificative între secreția gastrică bazală și cea stimulată cu insulină, iar pozitivitatea se apreciază după următoarele criterii:

a) creșterea concentrației secreției stimulate cu 20 mEq/l în cel puțin 2 eșantioane;

b) creșterea cu 10 mEq/l dacă concentrația bazală este 0. Ulterior, s-au stabilit o serie de alte criterii alternative (41);

a) secreție bazală de peste 2 mEq/h după vagotomie;

b) creșterea precoce a concentrației în prima oră;

c) creșterea debitului cu 2 mEq/h în fiecare oră peste valoarea secreției bazale după insulină;

d) creșterea debitului maximal cu peste 2 mEq/h peste debitul bazal;

e) triplarea debitului maximal față de cel bazal (8).

Interpretarea testului se poate face pe baza unui singur criteriu sau a mai multora, existînd studii în care pozitivitatea s-a apreciat pe baza a 8—10 criterii (41). Standardizarea testului cu insulină, în privința do-



zei, căi de administrare și a criteriilor secretorii este pînă în prezent nerezolvată (8, 17, 21, 24). Primit la început cu viu interes, acordîndu-i-se o valoare predictivă în privința apariției recurenței ulcerose, experiența ulterioară a demonstrat că testul cu insulină nu poate selecționa bolnavii care prezintă risc crescut de a face ulcer peptic postoperator, din mai multe motive:

— Mecanismul creșterii secreției acide prin hipoglicemie nu este exclusiv colinergic, creșterea secreției nefiind deci un indicator fidel al integrității căilor vagale.

— După un interval de 3—12 luni se constată revenirea treptată și progresivă a secreției gastrice acide bazale și stimulate cu insulină, histamină sau pentagastrină, tendință ce este mai exprimată la bolnavii care au fost hipersecretori preoperator, fenomen ce denotă implicația factorilor noncolinergici. Astfel, Lia-vag (33) obține un răspuns negativ la două săptămîni după vagotomia proximală selectivă în 87% din cazuri; după un an proporția bolnavilor cu răspuns negativ scade la 50%, iar după 5 ani la 45%. Creșterea numărului de bolnavi cu răspuns pozitiv este atribuită regenerării nervului vag (36, 48), proces documentat prin studii histopatologice și electro-nooptice (51). De menționat însă că ulcerul peptic postoperator apare în egală măsură la bolnavii cu răspuns insulinic negativ și la cei cu răspuns pozitiv (25, 36, 44).

— În urma vagotomiei mucoasa gastrică suferă unele modificări morfologice față de structura ei preoperatorie. Holle, urmărind piesele biopsice recoltate la un interval de 1—4 ani după vagotomie proximală selectivă și piloroplastie, evidențiază reducerea cu 75% a densității celulelor parietale și o creștere moderată a celulelor principale (18), modifi-

cări asemănătoare raportîndu-se și după celelalte tipuri de vagotomie; totodată, se semnalează apariția modificărilor inflamatorii de tipul gastritei atrofile cronice, cu o incidență mult mai crescută la bolnavii vagotomizați, decît la persoane sănătoase, de vîrstă și sex asemănătoare. Dispariția progresivă a elementelor parietale este concordantă cu scăderea secreției gastrice acide, deși diferențele morfologice la bolnavii cu testul pozitiv sau negativ la insulină sînt nesemnificative. Morfogeneza acestor modificări inflamatorii-atrofile este favorizată și de refluxul biliar, care apare ca o consecință a drenajului efectuat în completarea vagotomiei. Negativitatea testului insulinei nu are deci în mod univoc semnificația întreruperii căilor colinergice, deoarece secreția poate fi absentă și datorită gastritei cronice instalată pe parcurs (36, 46).

— Valoarea predictivă a testului Hollander este contestată și de faptul că recidivele apar atît la bolnavii cu răspuns pozitiv, cît și la cei cu răspuns negativ; negativitatea nu exclude posibilitatea recidivei, iar pozitivitatea nu certifică prezența ei (8, 17, 26, 35, 50, 51).

După vagotomie prînzul fictiv nu mai declanșează un răspuns secretor semnificativ, în timp ce în condiții normale sau la bolnavii cu ulcer duodenal produce un răspuns secretor, care reprezintă 40—60% din valoarea secreției maxime după histamină sau pentagastrină. După vagotomie creșterea secreției în urma prînzului fictiv este nesemnificativă, dovedind validitatea inhibiției colinergice a eliberării de gastrină (49).

Studiind comportamentul secreției gastrice stimulate cu doze crescînde de histamină și pentagastrină, Konturek (28) relevă faptul că la bolnavii vagotomizați, creșterea secreției stimulate cu acești secretagogi este

dependentă de doze. Curbele doză-răspuns se deplasează spre dreapta față de relația normală, pentru obținerea unei valori secretorii anumite doza de stimulent fiind mai mare la vagotomizați. După administrarea dozei maxime de histamină sau pentagastrină, secreția gastrică la vagotomizați crește la valori ce reprezintă 70% (47% în cazul pentagastrinei) din valorile preoperatorii. O particularitate a secreției gastrice acide la bolnavii cu vagotomie este că, în timp ce preoperator administrarea dozelor supramaximale nu mai mărește secreția acidă, după vagotomie dublarea dozei maxime de histamină (de la 0,025 mg/kg la 0,050 mg/kg) sau cvaduplarea dozei de pentagastrină (de la 6 microgr/kg la 24 microgr/kg) restaurează valorile secretorii acide la un nivel submaximal (85% din răspunsul secretor maximal). Corelația dintre răspunsul maximal preoperator și postoperator este pozitivă, în sensul că bolnavii cu valori secretorii crescute preoperator vor fi hipersecretori și după intervenție. Aceste rezultate sugerează că după vagotomie scade sensibilitatea celulelor parietale la histamină și pentagastrină, dependența de doză a răspunsului secretor arătând însă că această scădere a sensibilității este mai exprimată la dozele mici de secretagog, la care efectul inervației colinergice este abolit (28, 29). Sensibilitatea celulelor parietale la secretagogi se poate restaura integral dacă se administrează substanțe colinomimetice, demonstrând că vagotomia scade secreția gastrică acidă, dar nu scade capacitatea acidosecretoare a mucoasei gastrice (11).

Completarea vagotomiei cu antrectomie duce la scăderea și mai pronunțată a secreției gastrice. Spre deosebire de vagotomie, după antrec-

tomie secreția gastrică nu se restaurează prin colinomimetice, capacitatea acidosecretoare fiind redusă. Combinarea vagotomiei cu antrectomia scade valorile secretorii cu 85% față de cele preoperatorii (11, 51).

#### *Secreția gastrică acidă după gastrectomia parțială*

Prin gastrectomie parțială se îndepărtează o parte variabilă din masa celulelor parietale și ca urmare scăderea secreției gastrice bazale și stimulate se datorează ablației chirurgicale a ariei oxintice și este proporțională cu extinderea rezecției. În condițiile unei rezecții adecvate, se instalează aclorhidrie bazală și hipoclorhidrie după stimulare cu histamină sau pentagastrină. Extinderea rezecției este dificil de optimizat tehnic, deseori rămânând o masă suficientă de celule oxintice pentru întreținerea unui nivel secretor apropiat de valorile preoperatorii, ceea ce creează condiții propice pentru apariția ulcerului peptic postoperator. Scăderea persistentă a secreției acide este favorizată și de modificările de tip atrofic, care sînt mult mai frecvente la stomacul operat și apar mai rapid decît în cazul stomacului normal, așa cum au demonstrat studiile morfolopatologice seriate, efectuate la bolnavii cu stomac rezecat (32). Aceste modificări se instalează treptat, așa încît la 10—20 de ani după gastrectomia parțială, gastrita cronică, diferite grade de displazie și metaplazia intestinală a bontului gastric sînt comune, creînd un teren favorabil pentru apariția carcinomului de bont. Ca factori favorizanți pentru apariția gastritei bontului, se discută rolul refluxului biliar și suspendarea efectului trofic al gastrinei (9).



### *Secreția de pepsină după intervenții gastro-duodenale*

Scăderea eliberării de pepsinogeni după vagotomie este de regulă paralelă cu modificările secreției gastrice acide. Vagotomia scade secreția maximală de pepsinogeni cu 45% după pentagastrină, secreția putînd fi readusă la nivelul postoperator prin administrarea de substanțe colinergice. Modificările morfologice atrofice ale celulelor parietale sînt mai exprimate decît cele ale celulelor principale, atît după vagotomie cît și după gastrectomie parțială, astfel încît raportul dintre celulele principale și celulele parietale crește, deși numărul lor absolut scade progresiv (47). Nivelul pepsinogenului I seric — considerat ca un valoros marker genetic subclinic al bolii ulceroase — crește semnificativ după stimularea cu betazol la bolnavii cu ulcer peptic postoperator, în timp ce la cei fără recurență creșterea este absentă, motiv pentru care determinarea serică a PG I prin metode radioimunologice are valoare predictivă în privința recurenței ulceroase (39).

### *Secreția de factor intrinsec după intervenții gastro-duodenale*

Factorul intrinsec (F.I.) fiind un produs al elementelor parietale, intervențiile gastrice duc la scăderea pronunțată a producției sale. Rezerva funcțională a mucoasei fiind însă foarte mare — zilnic producîndu-se de 100 de ori mai mult F.I. decît necesarul pentru absorbția cobalaminei — scăderea F.I. nu devine manifestă clinic decît tardiv, în cazurile în care intervenția este urmată de modificări atrofice severe. Anemia megaloblastică, apare în 1,5% după gastrectomie și se datorează rareori scăderii F.I., alți factori concurînd la realiza-

rea ei (lipsa eliberării vit. B<sub>12</sub> din complexe alimentare, suprapopularea bacteriană a intestinului etc.) (16, 36, 26).

### *Motilitatea gastrică după intervenții gastro-duodenale*

Denervarea chirurgicală a stomacului sau gastrectomia parțială alterează, concomitent cu secreția acidă, și funcția motorie. În condiții normale stomacul are funcție de rezervor stocînd alimentele — supuse și unei digestii parțiale, incipiente — și eliberîndu-le fracționat în intestin, sub formă dispersată, pregătite pentru degradarea enzimatică. Motricitatea normală a stomacului se află sub control colinergic și endocrin sistemic. Dar evacuarea gastrică este reglată și de factorii intestinali, în așa fel încît încărcarea chimică a intestinului cu acid, glucide, lipide și proteine să se încadreze într-o anume ritmicitate și limite cantitative. Cu excepția motilinei, hormonii gastro-intestinali (gastrina, secretina, colecistokinina, VIP, GIP) relaxează stomacul. Antrul prezintă contracții ritmice în timpul gastric al digestiei, contracții ce se află sub control colinergic și endocrin. gastrina și colecistokinina crescînd amplitudinea lor, iar secretina avînd efecte inverse. Alimentele solide sînt reținute în stomac pînă ce se dispersează și se omogenizează, antrul evacuînd lichidele și retropulsînd particulele alimentare mai mari.

Intervențiile pe stomac afectează profund motilitatea gastrică:

— vagotomia tronculară întrerupe fibrele vagale care controlează motilitatea corpului și antrului gastric;

— vagotomia selectivă și supra-selectivă păstrează motricitatea antrală;

— gastrectomia parțială, prin îndepărtarea antrului, duce la pierderea controlului evacuării gastrice (36).

Evacuarea gastrică după vagotomia tronculară este accelerată atât pentru lichide (fig. 96), cât și pentru

afectată variabil după vagotomie, existînd date după care acest proces ar fi accelerat, normal sau întîrziat (2, 36). Dacă denervarea gastrică se rezumă doar la corpul gastric, cum este cazul vagotomiei selective și su-

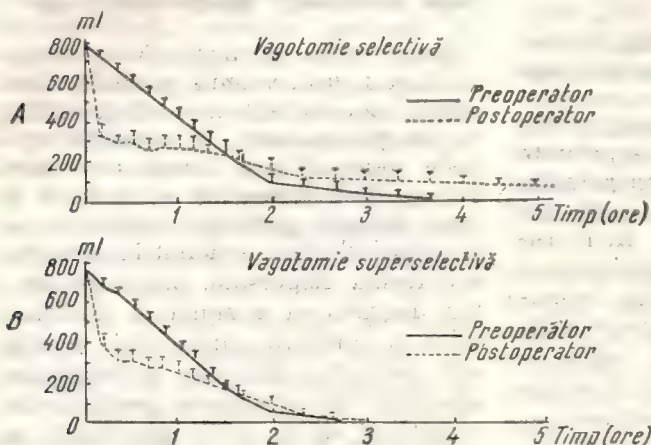


Fig. 96 — Evacuarea gastrică înainte și după vagotomie selectivă și supra-selectivă după un prînz lichid (750 mg zaharoză 10% în apă) (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R. 1976).

solide (fig. 97), accelerare datorată nu numai vagotomiei, ci și operației de drenaj (piloroplastie, gastrojeju-

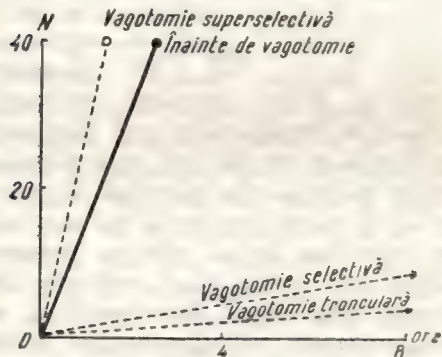


Fig. 97 — Evacuarea gastrică a unor sfere radioopace la ciine înainte și la o lună după vagotomie tronculară selectivă și supra-selectivă. Pe ordonată este reprezentat numărul de sfere care au părăsit stomacul (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R. 1976).

nostomie), (deși există studii experimentale după care piloroplastia în sine nu modifică evacuarea gastrică). Evacuarea alimentelor solide este

praselective, accelerarea evacuării gastrice este mult mai pronunțată, inervația antrală fiind păstrată. După secționarea vagului se produce desincronizarea activității mioelectrice gastrice, scăzînd amplitudinea și durata contracțiilor, ceea ce duce la creșterea presiunii intragastrice după alimentație și diminuarea relaxării receptive (2). Este de remarcă însă că modificările evacuării gastrice după vagotomie tind să se amelioreze la un interval de 5—6 luni postoperator (2, 29).

**Gastrectomia parțială**, prin îndepărtarea zonei antropilorice, abolește posibilitatea reglării evacuării gastrice. După acest tip de intervenție, evacuarea lichidelor și solidelor este accelerată, indiferent de tipul de refacere a continuității tractului digestiv. Tulburarea motilității și evacuării gastrice reprezintă un factor central în patogenia unor manifestări clinice postoperatorii (sindromul dumping, diareea postvagotomie).



## Profilul hormonal gastro-intestinal după intervenții gastro-duodenale

Datorită modificărilor funcționale motorii și secretorii postoperatorii, profilul secreției hormonilor gastro-intestinali va suferi alterări în funcție de tipul intervenției efectuate.

Nivelul *gastrinemiei* scade constant după gastrectomia parțială, datorită îndepărtării celulelor G antrale, în cazul în care intervenția a fost efectuată corect. Retenția mucoasei antrale după anastomoză de tip Billroth II reprezintă însă o sursă importantă de creștere a gastrinemiei și totodată o cauză a ulcerului peptic postoperator. În aceste cazuri hipergastrinemia apare datorită lipsei inhibiției celulelor G antrale de către secreția acidă. Testele de provocare a eliberării de gastrină (testul cu secretină, calciu și glucagon) sînt menite să diferențieze hipergastrinemia datorată antrului izolat și reținut, de alte cazuri de hipergastrinemie (sindrom Zollinger-Ellison) (59). Comportamentul gastrinemiei în cazul sindromului Zollinger-Ellison a fost expus în capitolul respectiv.

Toate formele de vagotomie duc la creșterea gastrinemiei bazale (40, 59), ca urmare a absenței inhibiției eliberării de gastrină de către acidul clorhidric și a înlăturării fibrelor colinergice inhibitoare ale secreției de gastrină (59). Răspunsul gastrinic postalimentar este nemodificat după vagotomia tronculară și crescut după vagotomia selectivă și supraselectivă. Vagotomia selectivă cu piloroplastie reduce eliberarea gastrinei sub efectul hipoglicemiei insulinice (7). Completarea vagotomiei cu antrectomie crește gastrinemia bazală și răspunsul gastrinic postprandial (40).

După vagotomie s-a evidențiat eliberarea crescută de *secretină* după încărcarea acidă a duodenului, în timp ce la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o eliberare scăzută

a hormonului în aceste condiții (58). Totuși secretina, în condițiile vagotomiei, nu inhibează secreția acidă a stomacului, efectul ei fiind abolit de întreruperea căilor colinergice (13).

Semnificația acestor modificări endocrine este neclară; de altfel, însuși rolul fiziologic al hormonilor GI este marcat de lacune (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

## Funcțiile pancreatică și biliară după intervenții gastro-duodenale

Intervențiile gastrice sînt urmate adeseori de modificări funcționale pancreatice (26, 36) și biliare. După rezecția gastrică, răspunsul secretor pancreatic și biliar sînt nemodificate cantitativ, însă este alterată sincronizarea evenimentelor digestive din cauza evacuării rapide a stomacului, care premerge răspunsul secretor pancreatico-biliar. Dispersia insuficientă a alimentelor, deconectarea duodenului din traiectul chimului alimentar și stimularea insuficientă a pancreasului prin secretină și colecistokinină sînt factorii care contribuie la modificarea sincronismului digestiv. Rezecția gastrică cu anastomoză tip Billroth II favorizează îndeosebi apariția acestor modificări (36). Gastrectomia totală antrenează după sine nu numai tulburări de motilitate, dar și reducerea cantitativă a secreției de bicarbonat și enzime pancreatice (12). Pancreatita cronică preexistentă intervenției amplifică tulburările descrise anterior (26), iar insuficiența pancreatică funcțională astfel apărută contribuie la apariția malnutriției (26, 31, 36).

Vagotomia tronculară, ca urmare a înlăturării inervației colinergice, reduce răspunsul secretor pancreatic cu 50% (36), reducînd totodată proporția dintre alimentele evacuate în intestinul subțire și debitul enzima-

tic pancreatic. Vagotomia supraselectivă, păstrând ramura celiacă a vagului, nu alterează debitul de bicarbonat și enzime pancreatice (tripsină, lipază), motiv pentru care sindromul dumping și diareea sînt mult mai rare după aceste intervenții (31).

### **Funcția absorbtivă după intervenții gastro-duodenale**

O proporție însemnată de bolnavi prezintă postoperator tulburări selective sau mixte ale absorbției intestinale. Aceste tulburări apar atît după gastrectomia parțială cît și după intervențiile mutilante și au ca urmare malabsorbția.

#### *Malabsorbția lipidelor*

Malabsorbția lipidelor, frecventă după gastrectomia parțială, dar rareori manifestă clinic (16), poate fi evidențiată prin dozarea eliminărilor de grăsimi în fecale, care atunci cînd este exprimată apare steatoreea. Malabsorbția lipidelor apare ca o consecință a asincronismului digestiv și a stazei în ansa aferentă. Datorită intervenției, alimentele vin în contact direct cu mucoasa jejunală, sîntînd zona pancreatico-duodenală și deci nu sînt supuse efectului enzimelor pancreatice, chiar dacă funcția secretorie pancreatico-biliară este menținută după gastrectomie (16, 36). Dispersia gastrică insuficientă a alimentelor poate iniția apariția steatoreei. Proliferarea bacteriană excesivă din ansa aferentă interferează de asemenea absorbția lipidelor, afectînd metabolismul sărurilor biliare și, dacă steatoreea este masivă, poate afecta și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) (16, 26). Colonizarea bacteriană apare atît după gastrectomia parțială cît și după vagotomie, datorită reducerii secreției gastrice acide;

exacerbarea florei bacteriene este mai exprimată imediat după intervenție și are tendința să se reducă pe parcurs (51). Accelerarea tranzitului intestinal după vagotomie — mai ales după cea tronculară — contribuie de asemenea la malabsorbția lipidelor. Steatoreea de diferite grade coexistă adeseori cu alte tulburări de absorbție, realizînd aspecte mixte ale malabsorbției.

#### *Malabsorbția lactozei*

Malabsorbția lactozei este consecința relevării prin gastrectomia parțială a unei carențe latente de lactază și se manifestă prin evacuarea rapidă a stomacului, cînd încărcarea cu glucide a jejunului întrece capacitatea absorbtivă a mucoasei. Determinările enzimatice reușesc uneori să evidențieze reducerea activității lactazei, deși de regulă aceasta este normală (16, 36). Hidroliza insuficientă a lactozei în glucoză și galactoză va produce diareea osmotică, iar fermentarea bacteriană a lactozei determină meteorism și flatulență. Clinic, acești bolnavi manifestă intoleranță la lapte.

#### *Malabsorbția vitaminei D*

Malabsorbția vitaminei D apare în corelație cu tulburările absorbției de calciu, prezentă la 10—15% din bolnavi după gastrectomie parțială (15) și avînd ca expresie clinică osteomalacia.

#### *Malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> și a acidului folic*

Malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> și a acidului folic, manifestată prin anemie megaloblastică, este observată la 1,5% din bolnavi după gastrectomie parțială, dar scăderea nivelului sanguin al vit. B<sub>12</sub> fără expresie clinică



este mult mai frecventă (20—30%) (56). Cauzele malabsorbției vitaminei B<sub>12</sub> sînt multiple: deficitul de factor intrinsec consecutiv rezecției extinse și a modificărilor de tip atrofic poate reprezenta o cauză mai puțin comună; probabil că nu dețin nici un rol în producerea macrocitozei anticorpii anticeleulă parietală și antifactor intrinsec — spre deosebire de anemia pernicioasă. Unii consideră (36, 56) că eliberarea deficitară a vitaminei B<sub>12</sub> din complexe alimentare este cauza cea mai frecventă a malabsorbției acestei vitamine. Bacteriile colonizate la nivelul intestinului proximal pot consuma aportul alimentar de vitamină B<sub>12</sub>. Malabsorbția acidului folic este mult mai rară, poate apare izolat sau asociată cu tulburările absorbției vitaminei B<sub>12</sub> și se datorează aportului alimentar insuficient și suprapopulării bacteriene, sau excluderii din circuit a duodenului, zonă de intensă absorbție a acidului folic (16, 14, 26).

#### *Malabsorbția fierului*

Malabsorbția fierului este comună după gastrectomia parțială, precum și după vagotomia tronculară și selectivă (14, 16, 34, 35). Studiile de cinetică a fierului au demonstrat apariția malabsorbției fierului după toate tipurile de intervenție, fiind totuși mai exprimate după rezecție. Malabsorbția fierului recunoaște cauze multiple, una din ele fiind scăderea secreției gastrice acide, deși corelația dintre gradul scăderii secreției acide și tulburările absorbției fierului nu este întotdeauna pozitivă. O cauză mai importantă este accelerarea tranzitului intestinal, care reduce timpul de contact al acestui element cu mucoasa absorbtivă. Deficitul de fier poate apare izolat sau asociat cu malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> și a acidului folic, intricînd patogenia anemiilor după chirurgia gastrică.

### Complicațiile după intervenții chirurgicale gastro-duodenale

Modificările funcționale gastrice, pancreatice, intestinale descrise mai sus condiționează apariția unor manifestări clinice, variabile în ceea ce privește patogenia, momentul apariției, severitatea și evoluția lor clinică. Complicațiile postoperatorii se clasifică, după majoritatea autorilor, în imediate — de obicei de natură chirurgicală — și tardive, oferind o paletă largă de morbiditate cronică după chirurgia tractului digestiv superior (36, 15, 50, 35).

#### Complicațiile postoperatorii imediate

##### *Hemoragia intraluminală*

Hemoragia intraluminală apare frecvent în primele 1—2 zile de la intervenție, în cazul gastrectomiei parțiale și se evidențiază prin prezența singelui în aspiratul gastric, în cazul în care este redusă cantitativ, sau prin semnele comune ale hemoragiei digestive superioare dacă este majoră (15). Sediul cel mai obișnuit al hemoragiei este zona anastomotică, iar cauzele sînt multiple. Cel mai frecvent cauza hemoragiei este sutura defectuoasă sau ligatura vasculară insuficientă, iar dacă hemoragia este masivă destinderea bontului gastric poate forța zona de sutură, întreținînd astfel sîngerarea (14). Mai rar, coexistența unei diateze hemoragice favorizează apariția complicațiilor hemoragice. O sursă importantă a hemoragiei este persistența ulcerăției, sîngerarea putînd proveni deopotrivă dintr-un ulcer gastric sau duodenal nerezecat. Rareori, recurența ulceroasă poate apare și sîngeră postoperator (14). Eroziunile gastrice postoperatorii reprezintă o

altă eventualitate de hemoragie digestivă superioară.

Atitudinea terapeutică în aceste cazuri însumează mijloace medicale, inclusiv hemostaza endoscopică prin fotocoagulare cu raze laser (22), iar acolo unde se impune, intervenția chirurgicală, ocazie cu care se practică vagotomia sau completarea rezecției. Hemoragiile postoperatorii precoce, care apar după vagotomie completată cu operații de drenaj sau antrectomie, au aceeași etiologie ca și cele după gastrectomia parțială. Totuși, hemoragiile sînt mai rare după vagotomie, care se consideră a fi o operație hemostatică, prin faptul că secționarea nervilor vagi duce la dezvoltarea șunturilor arterio-venoase, cu reducerea fluxului sanguin al mucoasei, modificări hemodinamice ce au fost verificate și pe animale (51). Din acest motiv, vagotomia este intervenția de elecție în cazul ulcerelor hemoragice.

### *Hemoragia extraluminală*

Hemoragia extraluminală poate apare prin lezarea vaselor sau a organelor de vecinătate în cursul intervenției și se poate manifesta prin constituirea unor hematoame, sau prin sîngerare în cavitatea retroperitoneală. În cursul disecției nervilor vagi, manoperă destul de laborioasă, ligatura deficitară sau lezarea vascularizației poate produce hemoragie intra- sau postoperatorie, uneori chiar fatală (57). Lezarea vaselor esofagiene sau ruptura unor varice esofagiene preexistente este o cauză mai rară a hemoragiei. Cel mai des sînt lezate artera gastrică stîngă și artera pancreatico-duodenală superioară (14). Hemoragia extraluminală poate apare și prin ruptura peretelui abdominal subcutanat, dînd uneori colecții subfrenice voluminoase (57). Lezarea intraoperatorie a splinei apare

în 1—4% din cazuri, fiind observată atît după gastrectomia parțială cît și după vagotomie și poate produce hemoragii intra- sau postoperatorii reclamînd splenectomia. Lezarea ficatului poate duce la hematoame subcapsulare hepatice sau revărsat peritoneal sanguinolent sau biliar, eventualitate rară, dar gravă (57).

### *Sughițul*

Sughițul nu reprezintă o complicație precoce majoră a chirurgiei gastrice. Apariția lui este condiționată de iritația nervului frenic, distensia bontului gastric, tulburările hidroelectrolitice și, mai rar, poate fi expresia unui abces subfrenic (15).

### *Eructațiile și vărsăturile*

Eructațiile și vărsăturile postoperatorii sînt consecința hipoclorhidriei instalate brusc, dar și a greșelilor de alimentație; apar mai frecvent à jeun după vagotomie și se corectează printr-o alimentație cu solide (51).

### *Pancreatita acută postoperatorie*

Pancreatita acută postoperatorie este o complicație majoră, care survine cu o frecvență de 0,8—2% după gastrectomia parțială și 0,2—0,4% după vagotomie (14, 15, 26) și este fatală în 50% din cazuri. Apare în a doua sau a treia zi postoperator, bolnavul devenind uneori icteric, prezentînd dureri în etajul abdominal superior, vărsături incoercibile, febră, stare de șoc. Diagnosticul biologic este uneori dificil, deoarece creșterea moderată a enzimelor pancreatice în ser este obișnuită după intervenții pe stomac (50). Pancreatita postoperatorie diferă patogenic de pancreatita acută hemoragică și/sau necrotică, prin faptul că se datorează lezării directe a pancreasului în cursul inter-



venției, în urma disecției mării curburii și/sau a rezecției ulcerelor penetrante în pancreas. Tabloul pancreatitei poate fi determinat și de lezarea canalului Wirsung, cu vărsarea directă a sucului pancreatic în cavitatea peritoneală, sau a canalului Santorini, situat uneori în vecinătatea duodenului și deosebit de vulnerabil. În aceste cazuri se declanșează de fapt nu o pancreatită, ci o peritonită (15). Obstrucția ansei aferente, prin refluxul duodeno-pancreatic, poate determina însă forma tipică a pancreatitei hemoragico-necrotice. Lezarea vaselor pancreatice, staza duodenală postoperatorie și spasmul orificiului canalului Wirsung reprezintă alți factori implicați în apariția pancreatitei postoperatorii (14).

#### *Icterul postoperator*

Icterul postoperator, de intensitate variabilă, poate apare după gastrectomii parțiale prin mecanisme variate: hemoliză intravasculară, ocluzia căilor biliare prin edem postoperator, insuficiența hepatică acută, mobilizarea unui calcul preexistent, ligatura din greșală a coledocului (15).

#### *Disfagia și cardiospasmul*

Disfagia și cardiospasmul apar după vagotomie datorită tulburărilor de motilitate, pe care această intervenție le induce, fiind demonstrate manometric la animale și la om (14). De obicei aceste tulburări sînt tranzitorii, iar frecvența lor, greu de stabilit datorită interpretării variabile a manifestărilor clinice, este apreciată între 0,5—17% (51). Hernia hiatală și refluxul gastro-esofagian postoperator contribuie la apariția disfagiei (14). Mai rar (0,5—1%), disfagia este expresia perforației esofagului și survine în cursul preparării trunchiurilor vagale, putînd fi letală (57). Ma-

nevrele chirurgicale intempestive pot produce edemul peretelui esofagian și lezarea plexului autonom. Refluxul esofagian, obiectivizat prin manometrie și testul perfuziei acide (Bernstein), apare după vagotomie tranzitor, datorită modificărilor topografice ale mijloacelor de fixare cardio-tuberozitate și reducerii tonusului sfincterului esofagian inferior (51). Disfagia apare după 3—5 zile de la intervenție și se rezolvă în 7—10 zile, persistența ei fiind consecința stenozei, care apare ca urmare a traumatismului chirurgical, edemului sau hematomului (51, 14).

#### *Leziunile pleurale*

Leziunile pleurale apar rar după vagotomie (0,5%) (57) și se manifestă prin pleurezii hemoragice sau chiloase (datorate lezării ductului toracic), care, la rîndul lor, pot produce atelectazii și pneumonii (57). Asocierea cu leziunile esofagiene este obișnuită.

#### *Infecțiile postoperatorii*

Infecțiile postoperatorii reprezintă complicații extrem de grave, peritonita fiind complicația infecțioasă majoră. Sursa infecției poate fi exogenă, momentul contaminării fiind însăși intervenția, sau endogenă, cînd germenii nasofaringieni își găsesc drumul la nivelul plăgii (15). Dehiscența suturii la nivelul anastomozei sau a piloroplastiei reprezintă o altă cale de realizare a peritonitei, favorizată și de suprapopularea bacteriană a anselor jejunale, cînd nu se mai exercită rolul de barieră antimicrobiană al sucului gastric; coexistența fistulelor, a diabetului zaharat și a afecțiunilor hepatice favorizează colonizarea excesivă a germenilor (6, 15). Peritonita poate fi generalizată sau localizată, cu formare consecutivă de

abcese subfrenice, mai frecvente după gastrectomia parțială cu formare de ansă oarbă. Inflamația peritoneală se poate produce și prin leziuni pancreatice și biliare (peritonită pancreatică sau biliară), suprainfecția producându-se ulterior. Altă modalitate de realizare a peritonitei este lezarea colonului cu fistulizare ulterioară (15).

O altă complicație de natură infecțioasă a chirurgiei gastro-duodenale este enterocolita pseudomembranoasă, care se manifestă clinic prin febră, meteorism abdominal, diaree, vărsături, uneori colaps, iar morfologic printr-o infiltrație inflamatorie difuză a peretelui intestinal, cu necroză și formare de pseudomembrane. Dezvoltarea enterocolitei pseudomembranoase a fost pusă în legătură cu utilizarea antibioticelor cu spectru larg, care, prin modificarea florei intestinale, permit proliferarea unor germeni patogeni. Inițial stafilococii au fost incriminați, dar actualmente se știe că agentul etiologic al acestei complicații este endotoxina germeniului *Clostridium difficile*, cu efect citotoxic asupra epiteliului mucoasei colonului (10).

### *Complicațiile mecanice*

Complicațiile mecanice reprezintă manifestări postoperatorii imediate ce pot apare sub diferite aspecte:

— Disfuncția stomală: în primele zile postoperator evacuarea gastrică este încetinită, după care treptat se normalizează. În aceste zile, bolnavul poate prezenta vărsături, datorită edemului gurii de anastomoză, care apare deopotrivă după anastomoza de tip Billroth I și Billroth II, apariția disfuncției stomale fiind imprezizibilă (50). Inflamațiile peritoneo-epiploice de vecinătate, tulburările hidro-electrolitice coexistente și hipoproteinemia contribuie la apariția acestor

tulburări de evacuare gastrică. Reapariția marginală a ulcerului poate întreține disfuncția stomală. Reechilibrarea hidro-electrolitică cu aspirație gastrică rezolvă disfuncția edematoasă în câteva zile, dar uneori vărsăturile pot persista 30—40 de zile, necesitând reexplorarea chirurgicală.

— Obstrucția ansei aferente: ansa aferentă este constituită dintr-un segment de lungime variabilă, incluzând duodenul și jejunul, segmente în care se descarcă zilnic o cantitate de 1—1,5 l de sucuri digestive. Drenajul insuficient al acestei porțiuni apare în 1% din cazuri după anastomoza de tip Billroth II, uneori producându-se distensia acută cu „explozia” duodenului. Se pare că anastomoza antecolică favorizează apariția obstrucției. Hernierea ansei aferente între zona anastomotică și colonul transvers, volvulusul, compresiunea extrinsecă, hipotonia datorită denervării reprezintă posibilități mecanice de realizare a acestei complicații (50). Clinic se manifestă prin dureri intense în epigastriu, vărsături — fără conținut biliar datorită obstrucției —, stare de șoc, uneori icter; mortalitatea acestei complicații este relativ ridicată, rezolvarea fiind exclusiv chirurgicală (50).

— Ocluzia intestinală postoperatorie poate interesa ansa aferentă, eferentă sau ambele, reprezentând o complicație de temut datorită tulburărilor hidro-electrolitice pe care le antrenează (15, 27). Ocluziile de natură mecanică ale segmentului proximal trebuie diferențiate de cele distale, dinamice, ce nu sînt corelate întotdeauna cu extinderea și dificultatea intervenției, ci se datorează atoniei reflexogene a peretelui intestinal (27). Coexistența peritonitei favorizează apariția ileusului.

Ocluzia proximală poate lua naștere prin aderențe jejunale la mezo-



colon, invaginare jejunală antero-gradă sau retrogradă cu gangrenare consecutivă, invaginare jejuno-gastrică instalată acut sau cronic-recidivant, hernierea anselor jejunale după zona anastomotică, cu compresiunea ansei eferente (15, 26). Ocluzia apare de obicei în primele 1—2 săptămâni după intervenție, dar uneori survine după ani de zile de la operație (15). Clinic se realizează tabloul subocluziei sau ocluziei intestinale de tip înalt, cu dureri severe în etajul abdominal superior, meteorism, vărsături lichidiene, apoi sanguinolente, tulburări hidro-electrolitice, circulatorii, respiratorii și acido-bazice, antrenând, dacă nu se intervine, instalarea stării de șoc și a peritonitei (27).

### *Fistulele*

Fistulele pot apare la orice nivel al suturilor esofagului, stomacului sau duodenului. Fistulizarea se produce prin necroza parțială sau totală a unuia dintre cele 2 capete ale anastomozelor, prin tracțiune la nivelul liniei de sutură, infecția plăgii, hematom intramural, capacitate redusă de vindecare a țesuturilor (neoplazici, diabetici etc.). Frecvența fistulizării este de 0,5—1,5%, variind după tipul anastomozelor și tehnica intervenției. După localizare, fistula poate fi gastrică (prin dezunire datorită tehnicii defectuoase de sutură, distensia bontului gastric, edemul gurii de anastomoză, hematom), duodenală (terminală sau laterală), favorizată de lipsa peritoneului, datorindu-se factorilor tehnici, funcționali și nutriționali, sau leziunilor pancreatice. Dehiscența apare după 4—5 zile de la operație, rareori mai precoce sau mai tardiv, și se manifestă prin dureri intense, cu localizare variabilă în funcție de sediul fistulei, febră, frisoane și semnele peritonitei. Fistulele mici prezintă o evoluție be-

nignă, cicatrizându-se în câteva zile, cele cu debit mare prezintă însă o evoluție severă, ridicând uneori serioase probleme terapeutice (15).

### *Complicațiile ischemice*

Complicațiile ischemice postoperatorii sînt obișnuit rare, deoarece irigația stomacului este abundentă și astfel constituită anatomic încît ligatura unui trunchi se compensează prin anastomozele existente între arterele gastrice, gastro-epiploice, splenice și pancreatico-duodenale. Rezecția gastrică sau vagotomia reduc vascularizația stomacului, în cazul existenței unei rețele normale de anastomoze reducerea fiind suportată fără consecințe. În anumite condiții anatomo-topografice însă, în urma intervenției survine necroza ischemică a peretelui gastric, realizînd o complicație rară, dar deosebit de gravă a chirurgiei gastrice, grevată de o ridicată mortalitate. Arterioscleroza, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat favorizează apariția complicațiilor ischemice (15, 57), la fel ciroza hepatică cu hipertensiune portală și insuficiența renală cronică. Necroza ischemică apare atît după rezecția gastrică (consecutiv ligaturii arterei gastrice stîngi), cît și după vagotomie, care, antrenînd o vasoconstricție arteriolară, reduce fluxul sanguin gastric. Jordan (24) citează după 4 557 de vagotomii proximale selective 7 cazuri de necroză a curburii mici, complicația fiind letală la 3 bolnavi. Hematemeza, peritonita și starea de șoc orientează asupra posibilității necrozei ischemice a peretelui gastric, rezolvarea constînd în relaparotomie imediată, cu îndepărtarea zonei necrotice și reconstituirea continuității tractului alimentar, uneori impunîndu-se gastrectomia totală (15).



## Complicațiile postoperatorii tardive

Orice tip de intervenție gastro-duodenală duce la alterarea funcției secretorii și motorii a stomacului și la modificări funcționale ale organelor de vecinătate. Prin interferența acestor tulburări, în funcție de posibilitățile de compensare și de adaptare ale tractului alimentar, iau naștere o serie de complicații postoperatorii tardive, constituind entități clinice distincte, cu particularități clinico-evolutive și patogenetice complexe, uneori marcate de multiple lacune privind mecanismul lor de producere. Inconsistența cunoștințelor fiziopatologice este dovedită și de existența unei literaturi de referință foarte vaste, adeseori confuză și contradic-torie.

### Complicațiile inflamatorii

Complicațiile inflamatorii sînt frecvente după intervențiile gastro-duodenale și evoluția histopatologică a leziunilor este accelerată.

Gastrita cronică postoperatorie este una din complicațiile tardive ale chirurgiei gastrice, a cărei importanță a fost recunoscută în urma studiilor endoscopice, biopsia seriată a mucoasei conferind singurul criteriu obiectiv al diagnosticului (14, 40, 42). După rezecție cu anastomoză tip Billroth II, gastrita apare în peste 90% din cazuri, incidența fiind ceva mai scăzută după tipul Billroth I, iar după vagotomie cu piloroplastie frecvența modificărilor gastrice este mult mai mică, fiind estimată între 20—35% (46). Examenul endoscopic arată o mucoasă gastrică edematoasă, granulară, friabilă, congestionată, iar histopatologia evidențiază semnele caracteristice ale gastritei atrofice: infiltratul mononuclear al laminei proprii, modificări glandulare degenera-

tiv-atrofice de diferite grade, apariția zonelor de metaplazie intestinală cu extindere progresivă. Aceste leziuni pot de altfel premerge momentul intervenției, mai ales dacă aceasta se practică pentru un ulcer gastric. Tabloul histopatologic al gastritei cronice, apare lent, constituindu-se după mulți ani de la intervenție, extinderea procesului făcîndu-se din-spre zona anastomotică spre zona fundică, uneori progresînd spre mucoasa esofagiană. Aceste modificări favorizează apariția ulcerului peptic postoperator. Modificările atrofice apar și după diferite tipuri de vagotomie, deoarece suprimarea inervației colinergice induce modificări ale microcirculației și scade sensibilitatea celulelor parietale și principale la efectul trofic al gastrinei (11, 51).

Rolul patogenetic principal în gastrita cronică postoperatorie este deținut de refluxul patologic duodeno-gastric, recunoscut inițial de Du Plessis (40) și investigat ulterior de Davenport. Funcția pilorică intactă este bariera principală care previne în condiții normale apariția refluxului duodeno-gastric. Chirurgia gastrică convențională îndepărtează bariera pilorică, fie prin rezecția zonei pilorice, fie prin dilatarea artificială a orificiului piloric (piloroplastia), precum și prin alterarea motricității pilorice datorită denervării (46). Prin suspendarea barierei pilorice, conținutul alcalin duodeno-pancreatic vine în contact cu mucoasa gastrică, exercitîndu-și efectul nociv. Dintre componentii sucului duodeno-pancreatic importanță patogenică au sărurile biliare, fosfolipaza A și mai ales lecitina, care sub influența microorganismelor se hidrolizează generînd lizolecitina, cu efect citopatic asupra epiteliului gastric. Rezultatul acestui efect este alterarea barierei mucoasei gastrice care permite retrodifuziunea ionilor de hidrogen și inițierea mo-



dificărilor inflamatorii și atrofici (42, 46). Prin utilizarea acizilor biliari marcați radioactiv, sau prin măsurarea concentrației fosfolipidelor din suclic gastric, s-a demonstrat creșterea semnificativă a refluxului duodeno-gastric, creștere constantă și exprimată după gastrectomia parțială și mai moderată după vagotomie. Corelația dintre concentrația lizolecitinei din lichidul gastric și gradul modificărilor histopatologice este pozitivă, atât după rezecție cit și după vagotomie. Intervențiile gastrice, reducând secreția gastrică acidă, favorizează colonizarea germenilor ce se găsesc în mod normal în flora bucală și colonică, nivelul lizolecitinei fiind corelat cu creșterea pH-ului intragastric și intensitatea colonizării bacteriene (46, 51). Toxinele bacteriene pot contribui și ele la apariția leziunilor inflamatorii (46). Vagotomia selectivă și proximală selectivă, prin păstrarea inervației și motricității antropilorice, face ca frecvența, intensitatea și extinderea modificărilor gastrice să fie mai atenuate.

**Esofagita de reflux** este consecința modificărilor inflamatorii induse de refluxul alcalin la nivelul esofagului. Cu cit rezecția este mai extinsă, frecvența esofagitei este mai mare, iar după gastrectomia totală esofagita apare în 53% din cazuri (26). După diferitele tipuri de vagotomii, esofagita de reflux coexistă de obicei cu gastrita cronică, apărind în 10—20% din cazuri (42). Apariția esofagitei este favorizată de coexistența herniei hiatale, ce poate premerge intervenția sau, mai rar, poate apare ca o consecință a operației (26, 57).

Gastrita postoperatorie poate fi silențioasă clinic, sau se manifestă cu o simptomatologie adeseori necaracteristică. Durerea epigastrică, cind apare, este persistentă, agravată de alimentație și nu cedează după alcaline. Vărsăturile bilioase sînt mai ca-

racteristice și trebuie diferențiate de cele apărute în cazul sindromului anseii aferente. Simptomatologia clinică nu este întotdeauna concordantă cu prezența, severitatea și extinderea gastritei cronice. Modificările atrofici gastrice accentuează deficitul de factor intrinsec și contribuie la malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>. Terapia medicamentoasă vizează protecția mucoasei gastrice prin pansamente gastrice, neutralizarea componentilor refluxului duodeno-gastric (colestiramină) și regim restrictiv alimentar, avînd rezultate incerte. O bună parte a cazurilor necesită reintervenție, prin care se urmărește derivarea lichidelor duodeno-pancreatice în aval de bontul gastric, ceea ce se poate realiza prin conversiunea anastomozei Billroth II în jejuno-jejunostomie sau Billroth I, efectuarea anseii după metoda Roux. Rezultatele sînt pozitive în 85—95% din cazuri (42, 45).

**Jejunita** apare frecvent după intervenții gastrice, fiind localizată pe un segment de 20—30 cm distal de anastomoză. Mucoasa jejunală apare macroscopic edematiată, granulară, iar microscopic prezintă modificări inflamatorii și degenerative ale epitelului vilozitar. Motilitatea jejunală devine accelerată și neordonată. Uneori pot apare pierderi albuminice, realizîndu-se o adevărată enteropatie cu pierdere de proteine. Persistența secreției gastrice acide și tulburările de evacuare gastrică favorizează apariția jejunitei (26).

#### *Carcinomul bontului gastric*

Carcinomul bontului gastric reprezintă o problemă particulară, dar legată de modificările inflamatorii atrofici postoperatorii. Incidența carcinomului de bont este diferit apreciată de autori. Inițial s-a considerat că ulcerul duodenal se asociază excepțional de rar cu carcinomul ga-



stric, dar astăzi este clar că ulcerul duodenal nu conferă o „imunitate“ împotriva dezvoltării carcinomului de bont (38), fiind descrise cazuri de carcinom ce apar la bolnavii operați pentru ulcer duodenal. Statisticile mai vechi considerau că frecvența carcinomului de bont este mai redusă decât aceea generală a bolii canceroase, datele mai noi însă susțin că incidența cancerului de bont este asemănătoare cu aceea a bolii la populația generală. Se pare totuși că anastomoza tip Billroth II favorizează apariția acestei complicații, iar dacă intervenția s-a efectuat pentru un ulcer gastric, frecvența ei este cu ceva mai mare. Intervalul de apariție este de 5—20 de ani de la intervenție, iar ca localizare, 2/3 din cazuri sunt situate la nivelul fundului, iar 1/3 în zona anastomotică. Factorii predispozanți în apariția carcinomului de bont sunt: aclorhidria, gastrita cronică atrofică, refluxul biliar, colonizarea bacteriană și iritația mecanică a zonei de anastomoză.

#### *Ulcerul peptic postoperator*

Ulcerul peptic postoperator (ulcerul anastomotic, recurențial), reprezintă o complicație majoră a chirurgiei gastro-duodenale, dificilă atât pentru bolnav, cit și pentru medic (39), punând serioase probleme de diagnostic și tratament. Recurența ulcerului este influențată de tipul operației, terenul bolnavului, afecțiunea pentru care s-a efectuat intervenția și asocierea cu alte complicații postoperatorii sau alte afecțiuni digestive și extradigestive (50). În general, recurența după gastrectomia parțială efectuată pentru ulcer gastric este excepțională; ulcerul gastric recurențial după o rezecție efectuată pentru ulcer duodenal este de asemenea destul de rar. Ulcerul peptic al anastomo-

zei sau cel jejunal, observate după vagotomie sau gastrectomie parțială, reprezintă majoritatea ulcerelor recurențiale și apar după intervenții efectuate pentru ulcer duodenal.

Frecvența ulcerului postoperator se apreciază diferențiat după vagotomie și gastrectomie parțială, în cadrul acestor tipuri majore existind diferențe în funcție de modalitatea vagotomiei și, respectiv, de felul refacerii continuității tractului digestiv.

Incidența ulcerului peptic postoperator după vagotomie este în funcție de tipul operației (trunculară, selectivă, proximală selectivă). În tabelul XI sunt redată unele cifre privind frecvența recurenței ulceroase după vagotomie. Din datele prezentate în tabel, reiese variabilitatea incidenței ulcerului peptic postoperator în funcție de tipul intervenției și de durata urmăririi bolnavilor. Este de remarcă că majoritatea studiilor asupra diagnosticării ulcerului peptic postoperator se bazează pe investigații secretorii și radiologice, ambele marcate de rezultate fals negative și fals pozitive. Procedul de elecție pentru stabilirea exactă a recurenței ulceroase este însă urmărirea endoscopică (35, 40, 51).

Incidența ulcerului peptic postoperator după gastrectomia parțială este în general superioară celei găsite după vagotomie. Astfel, Spiro citează o incidență de 5—10% după gastrectomia parțială și de peste 20% după gastroenteroanastomoza simplă (50). Koelsch dă cifre de 10—25% după anastomoză Billroth I și 1,8—4,5% după Billroth II (26); Galigher găsește o incidență de 2,6% pe 117 cazuri la care s-a efectuat gastrectomie parțială (cit. 14), Price pe un lot de 1 358 de bolnavi dă o incidență de 4,6% iar McClelland de 5,6% (35). Gastrojejunostomia simplă — operație de circumstanță, cu caracter paliativ — este urmată de recidive



## INCIDENȚA ULCERULUI PEPTIC POSTOPERATOR DUPĂ VAGOTOMIE

Authorul	Tipul intervenției	Anul	Număr cazuri	Durata urmăririi	Incidența recurenței	Bibliografie
Kronborg	Vagotomie tronculară + gastrojejunostomie	1971	83	4 ani	16,5%	cit. 25
Kennedy	Vagotomie tronculară + piloroplastie	1973	246	4 ani	4,8%	25
Kennedy	Vagotomie selectivă + piloroplastie	1974	95	2 ani	2,2%	cit. 30
Johnston	Vagotomie supraselectivă	1974	145	1 an	0%	23
Amdrup	— „ —	1974	128	1 an	1,6%	23
Rossi	— „ —	1980	117	5 ani	4,3%	43
Liedberg	— „ —	1973	80	—	20%	cit. 43
Holle	Vagotomie proximală selectivă + piloroplastie	1977	1 103	—	1,6%	17
Boulet	Vagotomie proximală selectivă	1980	96	6 ani	0,9%	3
Tanner	— „ —	1976	170	4 ani	0%	54
Kronborg	Vagotomie proximală selectivă	1976	50	4 ani	22%	
	Vagotomie proximală selectivă + piloroplastie	1976	50	4 ani	8%	30
Stoica	Vagotomie selectivă + antrectomie	1980	740	—	0%	51
Gavriliu	— „ —	1980	400	—	0%	cit. 51

în 30—40% din cazuri (35,39). Statisticile oferă rezultate foarte variabile ca de altfel și după vagotomie, din cauza diferențelor tehnice ale intervențiilor, duratei urmăririi bolnavilor, lipsei de omogenitate și numărului diferit al bolnavilor studiați.

Apariția ulcerului peptic postoperator este influențată de o serie de factori, printre care:

— Sediul ulcerului pentru care s-a efectuat intervenția influențează apariția recurenței, în sensul că probabilitatea reapariției ulcerului este mult mai mare după o operație efectuată pentru ulcer duodenal și mai redusă după intervenții pentru ulcer gastric (14);

— Vechimea anamnestică a ulcerului și eventualele complicații (hemoragie, perforație) își vor găsi expresia în evoluția postoperatorie:

complicațiile sînt relativ mai frecvente în cazurile cu evoluție îndelungată (peste 10—15 ani) și complicații hemoragice sau perforație în antecedente (3); această constatare se referă nu numai la reapariția mai frecventă a ulcerului, dar și la alte complicații tardive.

— Sexul influențează recurența ulceroasă, care apare cu precădere la bărbați, proporția dintre bărbați și femei fiind și mai mare decît în cazul ulcerului duodenal.

— Nivelul preoperator al secreției gastrice acide se corelează statistic semnificativ cu cel postoperator, bolnavii hipersecretori preoperator avînd tendința să devină hipersecretori și după intervenție (14, 51), iar prezența clorhidriei fiind un factor central și în patogenia ulcerului peptic postoperator. Vagotomia în-

completă și inadecvată, respectiv, resecția insuficientă, duc la persistența hiperacidității, ceea ce constituie o adevărată invitație la recurență. Tipul anastomozei după gastrectomia parțială sau antrectomia în completarea vagotomiei, condiționează de asemenea apariția recurenței ulceroase, inițiind în unele cazuri refluxul duodeno-gastric și expunând mucoasa jejunală la efectul secreției gastrice acide.

— Intervalul dintre momentul intervenției chirurgicale și recurența ulcerelor este variabil, existind cazuri de recurență precoce (în primele 2 săptămâni de la operație) și tardive (după decenii de la intervenție). Incidența recurenței în statisticile cumulative crește cu timpul, datorită însumării unor factori patogenetici ce interacționează în timp (revenirea secreției acide după vagotomie, modificările atroifice ale mucoasei, prezența altor complicații tardive) (14,35). În schimb, evoluția clinică și tendința la complicații a ulcerelor recurențiale este cu atât mai severă cu cât apar mai precoce după prima intervenție.

Patogenia ulcerului peptic postoperator nu diferă esențial de aceea a ulcerului gastro-duodenal în general, dar ponderea și dinamica intervenției unor factori prezintă unele particularități. Patogenia ulcerului peptic postoperator și a ulcerelor gastro-duodenale are comun interacțiunea dintre factorii de agresiune clorhidro-peptici și factorii de apărare. Chirurgia digestivă se adresează factorului de agresiune, reducând secreția gastrică acidă, dar influențează în mod indirect și factorii de protecție. În caz optim, inducerea chirurgicală a aclorhidriei absolute sistează ulcerogeneza.

Persistența secreției gastrice acide după gastrectomie parțială sau vagotomie, reprezintă factorul central

în patogenia ulcerului recurențial. De aceea, urmărirea postoperatorie a secreției gastrice acide are o importanță deosebită din punct de vedere patogenetic și diagnostic. Nu există o limită valorică sub care apariția ulcerului recurențial să fie exclusă și nici o limită superioară peste care reapariția ulcerului să fie obligatorie. De fapt, o bună parte dintre bolnavii operați își păstrează capacitatea acidosecretorie la un nivel oarecare, fără să facă ulcer peptic postoperator. Astfel, în timp ce proporția generală a bolnavilor care fac recurență ulceroasă este de 5—10%, proporția celor care își mențin capacitatea de a secreta acid clorhidric este de 34—40% (14,26). La bolnavii operați prin diferitele procedee de vagotomie, testul Hollander efectuat după 10—14 zile postoperator este negativ în peste 80% din cazuri. Pozitivitatea testului Hollander se instalează obișnuit pe parcurs, astfel încât după vagotomie proximală selectivă proporția de bolnavi cu răspuns negativ la insulină scade la 50%, iar după 5 ani, la 40% (33). Deși recurența ulceroasă este mai frecventă în grupa bolnavilor cu răspuns postinsulinic pozitiv, negativitatea testului — dar cu persistența, la un nivel scăzut, a secreției acide — nu exclude apariția recidivei ulceroase. De aceea, valoarea predictivă a acestui test este limitată în practică (8, 11, 20, 24, 44, 50).

La bolnavii cu ulcer peptic postoperator, secreția bazală acidă este de obicei peste 2 mEq/h, iar cea stimulată întrece adeseori 15 mEq/h (26,39), uneori înfățișându-se valori de peste 25 mEq/h (26), în timp ce valorile medii postoperatorii la bolnavi fără recurență ulceroasă sînt de 0,6 mEq/h în secreția bazală și 4,6 mEq/h în secreția stimulată (50). Pentru aprecierea capacității secretorii, stimularea cu pentagastrină sau



histamină este mai adecvată decât testul Hollander (20, 50, 40), care nu permite nici aprecierea riscului de a face ulcer peptic postoperator după vagotomie, nici diferențierea bolnavilor cu ulcer recurențial de cei fără această complicație.

Cauzele persistenței secreției gastrice sînt multiple:

1) Rezecția insuficientă, prin păstrarea masei celulelor parietale, menține secreția acidă capabilă să producă ulcer recurențial. Extinderea rezecției se alege în funcție de localizarea ulcerului și valoarea secreției gastrice acide, hipersecretorii reclamînd o rezecție proporțional mai largă, care trebuie să includă și extirparea întregului antru, pentru a înlătura mecanismul gastrinic al secreției acide. Ulcerele care apar după rezecția inadecvată sînt localizate de regulă distal de anastomoză și mai rar la nivelul anastomozei sau chiar pe linia de sutură; în aceste cazuri, apariția lor depinde și de realizarea tehnică a suturii, materialul folosit pentru sutură (14, 26).

2) Vagotomia incompletă și inadecvată duce la apariția ulcerului recurențial prin următoarele mecanisme:

— vagotomia, deși completă; nu produce scăderea semnificativă a secreției acide, care este întreținută prin mecanisme noncolinergice (vagotomie completă dar inadecvată);

— secționarea incompletă a trunchiurilor vagale (vagotomie incompletă și inadecvată);

— restaurarea secreției gastrice acide, fenomen care apare progresiv, începînd după 2—4 luni de la intervenție, se datorează regenerării fibrelor vagale și se evidențiază prin pozitivarea testului Hollander, inițial negativ. Aceste mecanisme răspund în peste 90% din cazuri de reapariția ulcerului după vagotomie.

În afară de aceste cauze, care țin în mod esențial de performanța chirurgicală, există o serie de alte mecanisme prin care secreția gastrică acidă persistă, atrăgînd atenția asupra coexistenței altor afecțiuni, sus-picionate prin studiul secretor și diagnosticate prin alte mijloace. Aceste cauze posibile sînt:

3) Hipergastrinemia poate fi cauza reapariției ulcerului. Rezecția gastrică adecvată exclude în mod normal regiunea antrală, sursa principală a gastrinei circulante și ca urmare gastrinemia bazală și stimulată scade după gastrectomie parțială (39, 59). Retenția mucoasei antrale cu ocazia unei anastomoze de tip Billroth II este o cauză importantă a recurenței ulceroase, deoarece în aceste cazuri, se instalează sau se accentuează hipergastrinemia prin lipsa inhibiției eliberării gastrinei de către acidul clorhidric și, la rîndul ei, hipergastrinemia întreține hipersecreția acidă (59). Diferențierea acestor cazuri de hipergastrinemie față de gastrinom este uneori dificilă, chiar și în cazul aplicării testelor de provocare (testul cu secretină, calciu și glucagon).

Gastrinemia crește constant după toate formele de vagotomie, creșterea fiind mai exprimată după vagotomia completă decât după cea incompletă și mai ales după vagotomia proximală selectivă (59). Completarea vagotomiei cu antrectomie duce la scăderea gastrinemiei, dacă nu este vorba de existența unei surse tumorale. Alți autori (24) însă nu au găsit diferențe în comportamentul gastrinemiei după diferite tipuri de vagotomie. Creșterea gastrinemiei după vagotomie se datorează probabil îndepărtării fibrelor colinergice inhibitoare și lipsei inhibiției eliberării de gastrină de către acidul clorhidric (17, 24, 59). Complexitatea reglării eliberării de gastrină face ca deter-



minarea gastrinемiei să nu constituie un indiciu asupra calității vagotomiei (completă sau incompletă). Studiul secretor, prin raportarea secreției acide bazale la cea simulată, poate să sugereze existența unei hipergastrinемii (raportul DAB/DAM sub 0,6%) (14, 39, 59). Corect este ca fiecare bolnav cu ulcer recurențial să fie explorat secretor, investigație prin care se pot selecționa bolnavii cu suspiciunea unui sindrom Zollinger-Ellison. Determinarea gastrinемiei la aceștia, utilizând în cazuri dubioase și testele de provocare, permite identificarea tumorilor pancreatice care explică apariția recurenței ulceroase. De altfel, în afară de cele 2 situații descrise mai sus (antrul izolat reținut și sindromul Zollinger-Ellison), semnificația hipergastrinемiei în patogenia ulcerului peptic postoperator este necunoscută (39). Staza antrală prelungită poate duce uneori la hiperfuncția celulelor G antrale, fenomen dovedit experimental de Dragstedt și confirmat ulterior prin metode imunohistochimice și radiologice (24). Staza antrală favorizează apariția recurenței ulceroase pe versantul gastric.

4) Hiperparatiroidismul latent sau manifest, poate constitui o altă cauză a recurenței ulceroase. Incidența crescută a ulcerului duodenal la hiperparatiroidieni și invers frecvența crescută a hiperparatiroidismului la bolnavii cu ulcer duodenal sînt bine documentate (39, 40). În aceste cazuri, hipercalcemia este factorul care întreține secreția acidă la valori adecvate producerii ulcerului. Determinarea seriată a calcemiei și parathormonului sînt esențiale pentru diagnostic, orientînd atitudinea terapeutică de la o reintervenție gastrică la paratiroidectomie (39).

5) Gastrita cronică postoperatorie, descrisă anterior, favorizează de a-

semenea apariția ulcerului recurențial gastric.

Factorul principal în patogenia ulcerului peptic postoperator este persistența secreției gastrice acide, dar nu trebuie neglijată nici alterarea mecanismelor de protecție după intervenție. La reducerea mecanismelor de protecție ale mucoasei gastrice contribuie modificările circulației cu hipoxia mucoasei, traumatizarea mecanică a mucoasei, reducerea secreției de mucus, instalarea progresivă a gastritei cronice cu alterarea consecutivă a barierei mucoasei gastrice, hipoproteinemia, toți acești factori favorizînd apariția recurenței ulceroase cu localizare gastrică.

Ulcerul peptic postoperator se caracterizează clinic prin apariția acuzelor similare, dar nu identice, cu ulcerul preoperator. Localizarea durerii este în epigastriu sau în hipochondrul stîng, ritmicitatea alimentară și sezonieră este însă adeseori modificată, în sensul că alimentele sau antiacidele nu ameliorează durerea iar evoluția sezonieră se șterge. Durerea nocturnă este comună, greața și vărsăturile sînt mai frecvente decît în ulcerul gastric și duodenal. Pierderea ponderală progresivă asociată cu durerea trebuie diferențiată de pierderea în greutate care se stabilează rapid postoperator. Hemoragiile oculte sau manifeste sînt frecvente și contribuie la realizarea anemiei la care contribuie însă și malabsorbția fierului.

Diagnosticul ulcerului peptic postoperator este clinic, morfologic și cauzal. Diagnosticul clinic se bazează pe prezența acuzelor descrise anterior, diagnosticul morfologic se stabilește prin examenul endoscopic și radiologic, iar cel cauzal prin studiul secreției gastrice acide, gastrinемiei, calcemiei, prin care se pot izola factorii care întrețin secreția gastrică acidă (17, 39).



Evoluția ulcerului peptic postoperator este marcată de complicațiile comune ale ulcerului gastric și duodenal: hemoragia, penetrația și perforația sînt pe primul plan, alături de fistulele jejuno-colice sau gastro-jejuno-colice, complicații de temut prin malabsorbția severă pe care o induc (26).

Terapia medicamentoasă a ulcerului peptic postoperator beneficiază de aportul antagoniștilor receptorilor  $H_2$  și a inhibitorilor anhidrazei carbonice, recent introduși în practică (19, 40). Cimetidina, în doză de 1,6 g/zi, duce la vindecarea ulcerelor postoperatorii după 6—8 săptămîni de tratament în 50—60% din cazuri. Terapia cu inhibitori ai anhidrazei carbonice (Ulcossilvanil), inițiată de Pușcaș (40), este o modalitate deosebit de eficace în tratamentul ulcerelor peptice postoperatorii: administrat în doză de 25—30 mg/kg, drogul produce închiderea leziunilor ulceroase după 3—4 săptămîni de tratament în 82—86% din cazuri. Cazurile refractare la terapia medicamentoasă se vor supune reintervenției, alegerea tipului de operație făcîndu-se în funcție de localizarea ulcerului recurențial și tipul primei intervenții chirurgicale, procedeul constînd în completarea vagotomiei sau a rezecției, sau combinarea acestora, iar în cazul sindromului Zollinger-Ellison gastrectomie totală.

În aproximativ 6% din cazuri reintervenția este urmată de recurența secundară a ulcerului, care nu diferă patogenetic de ulcerul recurențial primar (14).

### *Complicațiile de motricitate*

Complicațiile de motricitate se manifestă prin apariția unor sindroame postalimentare ce se datorează tulburărilor de evacuare gastrică.

1) *Sindromul dumping (sindromul postprandial precoce)* apare cu pre-dilecție după gastrectomia parțială, dar poate apare și după vagotomia completată cu o operație de drenaj. După rezecții, sindromul prezent în aproape 50% din cazuri, are caracter tranzitor, ameliorîndu-se progresiv, astfel încît doar în 10% din cazuri va reprezenta o problemă postoperatorie serioasă (26). Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemia postalimentară tardivă. După vagotomia cu antrectomie sau operație de drenaj, incidența sindromului dumping este apreciată între 14—35%. Extinderea rezecției și tipul anastomozei influențează apariția sindromului dumping, acesta fiind de trei ori mai frecvent după anastomoză Billroth II (14). În mod caracteristic, sindromul dumping apare la 3—4 săptămîni după intervenție și durează cîteva zile sau săptămîni, rareori durată acuzelor este de luni sau chiar ani de zile. Apariția sindromului dumping după ani de zile de la intervenție este foarte rară.

Patogenia sindromului dumping, în ciuda numeroaselor investigații efectuate, este neclară. Factorul inițiator al apariției fenomenelor de dumping este ablația funcției pilorice, prin rezecție sau operație de drenaj, care permite pătrunderea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proximal, mecanism prin care se declanșează reflexe nervoase, cardiovasculare, vasomotorii și gastro-intestinale (14, 50). În mod normal, pilorul previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În cazul stomacului operat, influența rapidă de lichide hipertentice declanșează reflexe nervoase autonome datorită distensiei jejunale, iar pentru a readuce echilibrul osmotic, lichidul vascular difuzează rapid spre lumenul intestinal, inducînd hipovolemie. Acest mecanism este con-



testat de unii autori, întrucît s-a observat că uneori cantități foarte mici de lichide hipertone (cîtiva ml) pot declanșa sindromul dumping, iar prevenirea hipovolemiei cu perfuzii de dextran nu împiedică instalarea manifestărilor clinice (36).

Un alt mecanism este eliberarea substanțelor vasoactive, de tipul serotonininei și bradikininei (26, 35) răspunzătoare de apariția fenomenelor vasomotorii. Alți factori incriminați în patogenia sindromului dumping sînt hipopotasemia postalimentară — confirmată clinic și electrocardiografic — și creșterea rapidă după 30—35 de minute a glicemiei, ce declanșează un veritabil șoc hiperglicemic (50). În practică probabil se întîlnesc mecanisme intricate de declanșare a sindromului dumping.

Simptomatologia sindromului dumping constă din semne vasomotorii, datorate hipovolemiei și manifestate prin hipotensiune, tahicardie, transpirații, tremurături, cîteodată sincopă, paloare, eritem (datorit eliberării serotonininei) și semne gastro-intestinale — durere epigastrică, grețuri, vărsături și diaree (36, 26, 50). Acuzele se instalează la cîteva minute după alimentație și sistează după 20—40 de minute sau o oră. În majoritatea cazurilor, acuzele au tendința să se amelioreze spontan sau sub influența reglementării alimentației. Prevenirea sindromului dumping se poate face prin evitarea ingerării de lichide înainte sau după mîncare, evitarea consumării dulciurilor concentrate. Consumul de lapte poate induce sindromul dumping și se asociază cu carența de dizaharidaze, care poate fi relevată de intervenția chirurgicală (35). Alimentele solide, cu conținut crescut de proteine și lipide, sînt mai bine tolerate. Anticolinergicele și antiserotoninergicele (metisergid, ciproheptadina), insulina în doze mici sau tol-

butamidul, acționînd asupra unor verigi patogenetice, pot produce ameliorări simptomatice (14, 50). Totuși, unii bolnavi cu acuze de durată și intense ajung la intervenții de corecție (rezecția ansei aferente, îngustarea orificiului anastomotoc, conversiunea gastrojejunostomiei în gastroduodenostomie, transpoziția jejunală) (14, 45).

Sindromul stomacului mic, o altă manifestare a sindromului postprandial precoce, apare după rezecții extinse, se manifestă prin senzația postalimentară de plenitudine, grețuri, vărsături și se datorează distensiei exagerate a bontului gastric mic printr-o alimentație inadecvată cantitativ. Uneori se poate asocia cu sindromul dumping și dispare dacă bolnavul se alimentează fracționat (35).

2) Sindromul postprandial tardiv (*hipoglicemia postalimentară tardivă*) apare la bolnavii cu stomac operat la 90—240 minute după alimentație, cu precădere după alimente cu conținut ridicat de glucide și se manifestă prin semnele hipoglicemiei: transpirații, senzație de slăbiciune, palpitații, tremurături, obnubilare sau pierderea conștienței. La persoane susceptibile, simptomatologia poate fi reprodusă prin efectuarea testului oral de încărcare cu glucoză. Urmărirea curbei glicemiei a demonstrat că este vorba de o hipoglicemie reactivă. La bolnavii cu stomac rezecat, după administrare de glucoză glicemia crește după 30—40 minute, atîngînd valori de 300—400 mg/100 ml, această creștere rapidă fiind urmată de scăderea abruptă a glicemiei la valori de 30—40 mg/100 ml, ca rezultat al eliberării de insulină (50). Simptomatologia se poate obiectiviza prin testul sensibilității la insulină (testul Smith-Fraser): dacă după administrarea de insulină în doză de 0,1 U/kg corp, suma valorilor glice-



miei recoltate la 60, 90 și 120 minute este sub 100 mg/100 ml se poate afirma existența sindromului postprandial tardiv (26).

Evacuarea rapidă a soluțiilor cu conținut ridicat de zaharuri în jejun se consideră a fi factorul patogenetic central, declanșând o hiperglicemie ce duce la rîndul ei la eliberarea crescută de insulină (35). Participarea altor hormoni gastro-intestinali — stimularea eliberării de insulină prin GIP, inhibiția glucagonului prin GIP — este deocamdată insuficient argumentată. Se pare că acest sindrom este mai frecvent după vagotomie decît după gastrectomia parțială, vagul intervenind în eliberarea unor hormoni gastro-intestinali (36). Hipoglicemia, la rîndul ei, stimulează medulosuprarenala, care eliberează catecolamine răspunzătoare de apariția manifestărilor clinice. Amploarea manifestărilor clinice depinde mai mult de sensibilitatea individuală la catecolamine decît de nivelul absolut al glicemiei (14).

3) Diareea reprezintă o problemă comună după intervențiile chirurgicale gastro-duodenale, dar rareori este persistentă și supărătoare. Datorită frecvenței sale, Spiro consideră diareea ca un tribut plătit de bolnav pentru dispariția durerii ulcerose (50). Diareea este mult mai frecventă după vagotomie decît după rezecție. Statisticile cumulative indică o frecvență a diareei de peste 50% după vagotomii, persistența sindromului diareic nu s-a observat însă decît în 5% din cazuri. Studiile mai noi (36), indică o frecvență egală a diareei după gastrectomie parțială și vagotomie. Incidența sindromului diareic diferă în funcție de tipul vagotomiei, fiind de 26,6% după vagotomia tronculară cu piloroplastie (5) și mult mai redusă după vagotomia selectivă (3—6%) (25) și su-

praselectivă (1,8—3%) (43). Sindromul diareic poate apare episodic sau poate fi permanent, fiind de severitate variabilă, de la apariția scaunelor mai moi pînă la diareea profuză, antrenînd tulburări hidro-electrolitice. Bolnavii cu colopatii antecedente sau colecistectomie premergătoare vagotomiei sînt predispuși a face sindrom diareic după intervenția gastrică. O situație particulară este sindromul Zollinger-Ellison nedepistat, unde vagotomia sau rezecția efectuate în locul gastrectomiei, amplifică sindromul diareic caracteristic acestei boli. Bolnavii constipați anterior se bucură după vagotomie de beneficiile intervenției.

Patogenia diareei este complexă și incomplet cunoscută, în prezent acordîndu-se importanță următoarelor mecanisme:

— Evacuarea gastrică accelerată (care apare după vagotomia tronculară, combinată cu operații de drenaj sau antrectomie, vagotomia proximală selectivă + operație de drenaj, dar și după rezecția gastrică) se consideră a fi principalul mecanism patogenetic (14, 36, 50, 51), deoarece inundarea postalimentară a jejunului cu cantități mari de lichide hipertotonice depășește capacitatea absorbtivă a epitelului intestinal, astfel încît o cantitate importantă de apă ajunge neabsorbită în colon. În mod particular, bolnavii cu vagotomie și diaree au o evacuare gastrică mai rapidă decît cei cu vagotomie dar fără diaree (36). Limitarea vagotomiei prin selectivitatea ei antrenează o accelerare mai modestă a evacuării gastrice, explicînd totodată incidența sensibil mai redusă a diareei după aceste procedee. Fodor și Dumitrașcu (cit. 51) consideră că diareea apare datorită întreruperii controlului vagal asupra motilității intestinale, tulburare ce este trecătoare. Deși, în consens cu majorita-



tea autorilor, evacuarea gastrică accelerată se consideră a fi mecanismul unic al diareei postvagotomice, o serie de factori adiționali pot interveni în perioada postoperatorie, favorizând apariția diareei:

— Malabsorbția lipidelor, prin insuficiența pancreatică relativă și steatoreea pe care o condiționează, poate contribui la apariția diareei, care poate exista însă și independent de ea;

— Modificarea microbismului gastro-intestinal s-a argumentat consistent prin determinarea florei gastro-intestinale înainte și la diferite intervale după intervenție (51). Determinările au demonstrat o colonizare bacteriană intensă, care apare postoperator după 15 zile — 3 luni, fenomen favorizat de aclorhidrie și deficiența enzimatică duodeno-pancreatică postoperatorie. De altfel, la o parte din cazuri s-au izolat din scaun germeni patogeni (salmonelle, stafilococi, piocianic etc.), aceste cazuri evoluind cu diaree acută severă (51). Revenirea progresivă a secreției gastrice acide și adaptarea funcțională bilio-pancreatică la condițiile postoperatorii duc la scăderea populației bacteriene;

— Modificările morfologice de tip inflamator ale epiteliului intestinal, evidențiate inconstant după intervenție, pot contribui la alterarea funcției absorbitive intestinale (26, 36);

— Alterarea metabolismului acizilor biliari după vagotomie, consecință a vagotomiei și/sau a dismicrobismului gastro-intestinal, este prezentă la o parte din bolnavi și constă în eliminarea crescută de acizi biliari prin fecale (36, 51). În cazul gastrectomiei parțiale, aceste tulburări sînt favorizate de refacearea tractului alimentar cu păstrarea ansei aferente;

— Intervenția gastrică poate de-masca o carență latentă de dizaharidaze, condiție diaretogenă ce trebuie căutată și diferențiată la bolnavii cu stomac operat, diaree și intoleranță la glucide; de asemenea după intervenția chirurgicală se poate releva o enteropatie glutenică (26, 50).

4) Sindromul de ansă aferentă este o complicație mecanică ce survine după gastrectomia parțială cu anastomoză gastrojejunală termino-laterală sau după vagotomia cu antrectomie și anastomoză gastro-jejunală. În urma intervenției pot surveni o serie de factori ce produc obstrucția cronică a ansei aferente: construcția chirurgicală defectuoasă a ansei, ansa aferentă prea lungă, tortuoasă, oblicitatea redusă a liniei de rezecție ce nu permite evacuarea ansei, obstrucția extrinsecă a ansei prin bride, aderențe. Ca o consecință a obstrucției apare staza secrețiilor digestive la nivelul ansei, iar staza intraluminală favorizează proliferarea germenilor de origine intestinală. În mod normal, colonizarea intestinului subțire proximal este moderată și constă din: enterococi anaerobi, lactobacili, fungi, stafilococi și streptococi nepatogeni, germeni derivînd și din flora bucală, întrucît nivelul lor crește după alimentație (6). Majoritatea germenilor ingerați prin alimente sînt distruși sub acțiunea salivei și, mai ales, a acidității gastrice, care reprezintă bariera principală. Mucoasa gastro-jejunală are și proprietăți inhibitoare intrinseci asupra bacteriilor, acționînd independent de pH, iar bila are și ea proprietăți inhibitoare (6). Peristaltismul intestinal normal răspunde de progresiunea rapidă a germenilor acidorezistenți spre colon. Înălturarea acestor mecanisme de apărare prin intervenția chirurgicală (reducerea secreției acide și alterarea motricității) duce la stază și rîcir-



cularea secrețiilor digestive la nivelul ansei, cu colonizarea excesivă bacteriană. Odată colonizarea germenilor apărută, aceasta antrenează consecințe metabolice, ce își vor găsi expresia clinică în scăderea ponderală, diaree, steatoree și anemie (6, 1, 36). În timp ce numărul de germeni în sucul duodeno-pancreatic este de  $10^{-2}$ — $10^{-3}$ /ml în condiții normale, în cazul colonizării excesive din ansa aferentă concentrația bacteriană ajunge la  $10^{-8}$ — $10^{-10}$  germeni/ml (36).

Substanțele cele mai afectate prin suprapopulare bacteriană sînt: vitamina  $B_{12}$  și acizii biliari.

Bacteriile utilizează competitiv vitamina  $B_{12}$ , prin metabolizare directă, captarea vitaminei făcîndu-se preferențial sub formă liberă, dar s-a demonstrat și utilizarea formei legate de factorul intrinsec. Cele mai active în acest sens sînt bacteriile gram-negative. Rezultatul acestei malabsorbții este anemia megaloblastică. Spre deosebire de vitamina  $B_{12}$ , absorbția acidului folic nu este afectată prin acest proces.

Deconjugarea sărurilor biliare este o altă consecință a suprapopulării bacteriene. În mod normal, acest proces are loc la nivelul segmentelor distale ale intestinului subțire, sub efectul bacteriilor anaerobe. Alături de deconjugare, bacteriile produc dehidroxilarea acizilor biliari, transformînd acidul colic în deoxicolic și acidul chenodeoxicolic în acid litocolic. Acumularea acestor acizi, ineficienți în emulsionarea grăsimilor, duce la apariția steatoreei, ca urmare a inhibării transportului intestinal al chilomicronilor (16). În ultimul timp în producerea malabsorbției grăsimilor se suspicionează și rolul unor produși ai metabolismului bacterian, produși care interferează transportul lipidic la nivelul epiteliului intestinal (6).

Bacteriile acționează și asupra glucidelor, producînd lactat și acetat, mecanism prin care crește osmolaritatea intestinală, iar pH-ul scaunului devine acid, uneori instalîndu-se chiar o acidoză metabolică sistemică. Cînd colonizarea germenilor este excesivă, aportul alimentar este consumat în bună parte pentru întreținerea metabolismului și multiplicării germenilor.

Apariția, la un bolnav cu stomac rezecat, a vărsăturilor alimentare la 10—20 minute postprandial, însoțite de dureri epigastrice sau în hipochondrul drept și de grețuri și înțetarea acestor acuze după vărsătură atrage atenția asupra sindromului de ansă oarbă. Staza substanței baritate sau a substanței de contrast administrată pentru colecistografie permite obiectivizarea radiologică a sindromului (50, 51), iar endoscopia poate evidenția stenoza orificiului ansei. Tratamentul constă, în funcție de intensitatea acuzelor și a tulburărilor metabolice, în antibioterapie masivă, preferabil cu spectru larg pentru combaterea suprapopulării bacteriene, suplimentare vitaminică și, la nevoie, reintervenție chirurgicală.

#### *Complicațiile metabolice ale intervențiilor gastro-duodenale*

Complicațiile metabolice ale intervențiilor gastro-duodenale sînt consecința modificărilor funcțiilor gastrice secretorii și motorii și ale noilor condiții anatomice și funcționale create prin intervenție. Tulburările metabolice sînt complexe și pot surveni izolat sau asociate cu alte complicații descrise anterior. Aceste tulburări sînt de 3 categorii: tulburări nutriționale cu scădere ponderală progresivă, anemii cu patogenie plu-



rifactorială și tulburări ale metabolismului fosfo-calcic.

1) Tulburările nutriționale după intervenții gastro-duodenale sînt urmarea dereglărilor procesului de absorbție, fiind prezente, cu o frecvență de 50% după gastrectomia totală, 20—30% după cea parțială și 15—20% după vagotomii (14, 26). În aproximativ 5% din cazuri tulburările nutriționale sînt severe, mai ales la bolnavii cu afecțiuni intestinale, pancreatice sau hepatice preexistente (26). Meyer (36) consideră că scăderea ponderală apare la 30—40% din cazuri după chirurgia ulcerului, bolnavii rămînînd cu un deficit ponderal persistent față de greutatea ideală. Cauzele scăderii ponderale sînt multiple și adeseori intricate:

— Aportul alimentar redus reprezintă o cauză comună a deficitului ponderal instalat după intervenții gastro-duodenale. La bolnavii cu gastrectomie parțială, rezervorul gastric fiind redus, senzația de sațietate se produce precoce, după cantități mici de alimente, limitînd ingestia. La cei cu diferite acuze postprandiale (sindrom dumping, sindrom de ansă aferentă etc.), teama de aceste tulburări reține pe bolnavi să se alimenteze.

— Maldigestia și malabsorbția, interesînd preponderent grăsimile și proteinele, apar din cauza pregătirii insuficiente a chimului gastric, fragmentării defectuoase a alimentelor, absenței digestiei gastrice, evacuării gastrice rapide, scurtcircuitării duodenale și insuficienței pancreatice relative (26). Rezultatul acestor tulburări este micelizarea și lipoliza insuficientă, cu steatoaree de diferite grade. Majoritatea autorilor consideră că steatoareea este comună după chirurgia gastro-duodenală, dar numai rareori este severă (26, 14, 36, 35); de obicei este corelată cu tipul intervenției, fiind mai expri-

mată după rezecție, unde este proporțională cu extinderea operației (26). Hiperlipidemia preexistentă intervenției poate reveni la valori normale după gastrectomie (26). În majoritatea cazurilor, steatoareea este latentă (dar se poate depista prin determinarea eliminărilor de grăsimi în fecale) sau moderată, reprezentînd 10—15% din aportul alimentar, cantitate corespunzătoare unei pierderi calorice de 200 kcal/zi, insuficientă pentru a explica scăderea ponderală (36). Diareea postvagotomică deseori se combină cu grade variabile de steatoaree. După rezecția gastrică, răspunsul secretor postalimentar pancreatic și biliar este nemodificat sau moderat scăzut, dar evacuarea rapidă gastrică și șuntarea duodenului fac ca enzimele digestive să nu-și poată exercita efectul, ceea ce are ca urmare maldigestia lipidelor și proteinelor. În schimb, după vagotomie răspunsul secretor pancreatic se reduce cu 40—50% (36). Pancreatita cronică coexistentă își aduce de asemenea aportul la apariția maldigestiei, iar tranzitul jejunal accelerat al alimentelor completează tabloul maldigestiei.

Alături de maldigestie, malabsorbția contribuie într-o măsură variabilă la deficitul nutrițional, avînd și ea cauze și mecanisme multiple. Modificările morfologice ale mucoasei jejunale sînt absente sau minore la majoritatea bolnavilor care au suferit intervenții gastrice, exceptînd cazurile unde operația poate releva clinic un sprue preexistent, dar latent (50). Alterările produse însă în metabolismul acizilor biliari, cu creșterea intraluminală a concentrației acizilor biliari neconjugați, inhibează absorbția lipidelor (16, 36), deși ponderea acestui mecanism, consecință a colonizării bacteriene intense, este controversată, deoarece



antibioticele cu spectru larg nu corectează pierderile fecale de grăsimi. Dealtfel acest mecanism se admite că nu funcționează decît asociat cu alte complicații (sindromul de ansă aferentă, fistula jejuno-colică) (36).

Majoritatea autorilor consideră, deci, că limitarea aportului alimentar este factorul principal al scăderii ponderale, iar tulburările de digestie și absorbție, deși prezente, cauzează doar rareori un deficit ponderal persistent și sever (14, 16, 26, 35, 36).

Vagotomia sau gastrectomia pot revela carențe enzimatic digestive de tipul carenței de dizaharidaze și al enteropatiei glutenice. Tulburările tranzitorii de absorbție a glucidelor apar după rezecții gastrice în 64% din cazuri (26), iar determinările enzimatic demonstrază, la o parte din bolnavi, scăderea activității dizaharidazelor după intervenție, deși la alții valorile sînt normale. Evacuarea gastrică rapidă și tranzitul jejunal accelerat contribuie la realizarea acestui tip de malabsorbție. Bolnavul obișnuit să consume cantități mari de lapte înainte de intervenție devine intolerant la lapte după operație. Intoleranța la lapte poate co-exista cu steatoreea și este mai frecventă după gastrectomie și vagotomie combinată cu operație de drenaj, care înlătură funcția pilorică.

Apariția enteropatiei glutenice după gastrectomia parțială este mai rară. Prezența acestui deficit enzimatic se confirmă prin biopsia jejunală, iar regimul de excludere este urmat de rezultate favorabile.

Tulburările absorbției vitaminelor pot apare ocazional după intervenții gastrice, dar rareori se instalează manifestări clinice ale deficitelor vitaminice. Vitaminele liposolubile sînt mai expuse acestor tulburări, absorbția lor fiind legată de prezența grăsimilor și steatoreea între-

nind aceste modificări. Astfel, după gastrectomie parțială s-au descris hemeralopie, prin deficit de vitamina A și manifestări hemoragipare, prin deficit de vit. K, care sînt excepțional de rare (26); de asemenea, deficitul vitaminelor hidrosolubile B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> sînt rare, dar pot apărea și în absența tulburărilor de tranzit și a suprapopulării bacteriene. Leziunile scorbutiforme, prin deficit, de vitamină C, sînt și ele foarte rare (26). Astenia, adinamia, transpirațiile, în absența altor complicații postoperatorii, atrag atenția asupra unui deficit vitaminic, care se corectează prin vitaminoterapie parenterală.

2) **Anemiile** se instalează adeseori la bolnavii operați pe stomac, fiind observate atît după gastrectomia parțială, cît și după vagotomie. În absența altor boli, anemia se dezvoltă progresiv, în cîtiva ani după intervenție, de regulă mai repede după gastrectomia parțială și mai lent după vagotomie.

Mecanismele prin care se produce anemia după intervențiile gastrice sînt multiple, uneori fiind necesare investigații hematologice complexe pentru a elucida patogenia lor. Nu rareori, la același bolnav pot apărea anemii prin coexistența mai multor mecanisme patologice.

Anemiile după intervenții gastrice pot fi posthemoragice, prin deficit de fier și megaloblastice.

— Anemia posthemoragică poate fi acută sau cronică, manifestă sau ocultă. Hemoragiile digestive superioare masive realizează tabloul obișnuit al anemiei posthemoragice acute de severitate variabilă, ele fiind descrise sub aspect cauzal și patogenetic în cadrul complicațiilor acute ale intervențiilor chirurgicale gastro-duodenale. Hemoragiile cronice, oculte, care duc la instalarea unei anemii hipocrome, au de regu-



lă sursa fie un ulcer evitat cu ocazia intervenției, fie o recurență ulceroasă. Gastrita acută erozivă reprezintă o cauză relativ frecventă a hemoragiilor oculte. Alte cauze — comune de altfel tuturor hemoragiilor digestive superioare oculte — intervin mai rar.

— Anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă anemie după intervenții gastrice, incidența ei fiind apreciată în jur de 40—50% din bolnavii cu stomac operat. Instalarea deficitului de fier este progresivă, dar poate fi accelerată de eventuale pierderi oculte de sânge, boli intercurrente sau tulburări de ciclu (26, 36). Deficitul alimentar de fier este un prim factor patogenetic, reducerea absorbției de fier fiind demonstrată atât după gastrectomia parțială cât și după vagotomie (14, 26, 34). Gradul deficitului de fier nu este întotdeauna corelat cu reducerea secreției acide (26). Excluderea porțiunii proximale a intestinului — zonă de intensă absorbție a fierului — reprezintă un mecanism principal al tulburărilor de absorbție. Patogenia deficitului de fier după vagotomie — mai exprimat după vagotomia tronculară și selectivă decât după cea supraselectivă — este neelucidată (34), fiind incriminate accelerarea tranzitului intestinal și evacuarea gastrică rapidă, care au ca urmare eliberarea incompletă a fierului din complexe alimentare și un contact insuficient cu mucoasa absorbtivă.

Sindromul anemiei hipochrome se instalează lent și este caracterizat prin astenie, paloare, amețeli, tahicardie, modificări ale fanerelor, apoi stomatită, glosită. Prezența semnelor neurologice orientează spre coexistența componentei megaloblastice (14, 26), asociere destul de frecventă. Scăderea hemoglobinei este paralelă cu reducerea progresivă a

sideremiei, iar anemia este de tip hipocrom și microcitar. Completarea aportului alimentar cu suplimentare orală sau parenterală de preparate de fier corectează situația.

→ Anemia megaloblastică apare prin tulburarea absorbției vitaminei  $B_{12}$  și/sau a acidului folic — prima fiind mult mai frecventă — și este de cele mai multe ori asociată cu anemia feriprivă. Tabloul complet al anemiei pernicioase se realizează foarte ușor, de regulă după rezecții largi, efectuate pentru carcinom gastric sau ulcer gastric, unde modificările atrofice gastrice au fost inițiate cu mult timp înainte de intervenție (26). Rezervele hepatice de vitamină  $B_{12}$  fiind mari, iar secreția de factor intrinsec fiind excedentară și persistând în cantități suficiente și după intervenție (stomacul normal secretând zilnic de 100 de ori mai mult factor intrinsec decât nivelul necesar absorbției vitaminei  $B_{12}$ ), intervalul de timp între instalarea malabsorbției vitaminei  $B_{12}$  și apariția clinică a macrocitozei este lung.

Spre deosebire de alte substanțe (glucide, lipide, proteine), aportul alimentar de vitamină  $B_{12}$  și folati este rareori deficitar la bolnavii cu stomac rezecat (26). Aclorhidria — scopul și consecința intervenției — contribuie la apariția anemiei macrocitare prin eliberarea deficitară a vitaminei  $B_{12}$  din proteinele alimentare, fiind dovedit că bolnavii cu gastrectomie parțială și anemie macrocitară păstrează capacitatea de absorbție a vitaminei  $B_{12}$  (56), iar testul Schilling este normal. (De altfel și cimetidina, prin suprimarea HCl, dar păstrarea secreției de FI, induce anemie macrocitară prin acest mecanism).

Deficitul de factor intrinsec este consecința a două mecanisme. Re-



zeția gastrică reduce considerabil masa celulelor parietale, secreția de HCl și de factor intrinsec. Totuși deficitul de F.I. rareori stă la baza anemiei macrocitare, factorul secretându-se și postoperator în cantități suficiente. Preexistența sau instalarea progresivă postoperatorie a gastritei cronice atroifice poate induce însă deficitul de factor intrinsec și, implicit, dezvoltarea anemiei megaloblastice, malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> putând fi decelată prin testul Schilling.

Sechestrarea vitaminei B<sub>12</sub> la nivelul ansei aferente și utilizarea ei preferențială de către populația bacteriană excesivă, este o altă cauză a anemiei megaloblastice. Microorganismele nu degradează factorul intrinsec și nu se leagă de receptorul ileal al complexului F.I.+B<sub>12</sub>, în schimb, captează cu aviditate vitamina liberă și uneori cea legată de F.I. și transformă cobalamina în analogi inutilizabili pentru organismul uman. Terapia antimicrobiană poate corecta anemia megaloblastică indusă prin acest mecanism (56). Tulburările de tranzit, cu dispersia insuficientă a alimentelor și contactul redus al vitaminei cu suprafața ileală absorbțivă sînt implicate în malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>, mai ales după vagotomie, deși capacitatea absorbțivă a epiteliului ileal este păstrată.

Anemia megaloblastică prin deficit de utilizare a vitaminei B<sub>12</sub> devine manifestă clinic după 5—10 ani de la intervenție. Determinarea nivelului seric și eritrocitar al vitaminei B<sub>12</sub>, testul Schilling și aspectul măduvei hematogene sînt orientative în privința diagnosticului și stabilirii etiologiei anemiei macrocitare (14, 36, 26, 56).

Deficitul de acid folic apare mult mai rar, izolat sau asociat cu defi-

citul vitaminei B<sub>12</sub>. Reducerea aportului alimentar, sechestrarea în ansa oarbă și tranzitul accelerat, precum și scurtcircuitarea duodenului reprezintă principalii factori care concurează la realizarea deficitului de acid folic. Acidul folic se resoarbe predominant la nivelul duodenului și jejunului proximal — ca și fierul —, de aceea anemia macrocitară prin deficit de acid folic poate însoți anemia hipocromă prin deficit de fier (14, 35).

3) Tulburările metabolismului fosfo-calcic pot apărea atât după gastrectomie parțială, cît și după vagotomie și au ca expresie clinică osteoporoza și osteomalacia. Incidența exactă a acestor tulburări este dificil de apreciat, reglarea echilibrului fosfo-calcic fiind complexă, și depinzînd și de factori alimentari, geografici și climaterici (50). Osteoporoza (scăderea radiodensității compactei osoase) apare în 8—48% din cazuri după gastrectomie parțială și este mult mai rară după vagotomie cu operații de drenaj (5—6%), dintre bolnavii cu osteoporoză aproximativ 40% prezentînd și osteomalacie (36). Studiile utilizînd biopsia osoasă raportează osteoporoza în 14% din cazuri după gastrectomie parțială (50). Osteoporoza apare însă, legată de sex și vîrstă, și la populația de control, de aceea interpretarea acestor tulburări trebuie făcută în funcție de factorii genetici și predispozanți (36, 50). De regulă intervalul dintre momentul intervenției chirurgicale și apariția modificărilor osoase — confirmate radiologic — este de 5—6 ani. De aceea, incidența scăzută a modificărilor osoase, raportate mai ales după vagotomie, s-ar putea datoră și timpului insuficient de urmărire a bolnavilor. Deseori ignorată ca problemă clinică, importanța osteoprozei este demonstrată și de



faptul că fracturile sînt de 2 ori mai frecvente în primele 2 decenii după intervenție decît la populația de control, de vîrstă și sex asemănătoare (36).

Factorii răspunzători de apariția tulburărilor metabolismului fosfo-calcic sînt multipli, ei intrîcindu-se deseori cu factorii predispozanți ai acestor afecțiuni osoase de natură geografică, genetică, endocrină etc.

Aportul alimentar insuficient intervine într-o măsură comparativ mai redusă în apariția tulburărilor metabolismului fosfo-calcic, decît în cazul deficitului de fier (36) și înterează atît calciul cît și vitamina D<sub>2</sub>. Reducerea aportului alimentar — mai comună la femei și bolnavii în vîrstă — este condiționată și de existența altor complicații care limitează ingestia alimentară, precum și de intoleranța la lapte (50). Astfel, după gastrectomie parțială se raportează reducerea aportului zilnic de calciu de la 883 mg/zi la 650 mg/zi. (50). Intoleranța la lapte lipsește organismul de un aliment cu bogat conținut de calciu, iar în cazul ingerării laptelui, accelerarea tranzitului intestinal este factorul care împiedică utilizarea calciului.

Malabsorbția calciului și/sau a vitaminei D<sub>2</sub> este cauza cea mai comună a tulburărilor fosfo-calcice, luînd naștere prin multiple mecanisme, condiționate și de reglarea complexă a homeostaziei fosfo-calcice (40). Factorii care intervin în producerea acestei malabsorbții sînt digestivi, vitaminici și endocriini.

*Factorii digestivi* sînt reprezentați de:

— Reducerea secreției gastrice de HCl și pepsinogen, care determină malabsorbția calciului prin diminuarea hidrolizei proteinelor, cu eliberarea insuficientă a calciului alimentar. Acest mecanism este con-

testat, deoarece în alte boli în care aclorhidria este persistentă (gastrite cronice, anemie pernicioasă) tulburările fosfo-calcice sînt absente (40). Bilanțul calcic negativ la gastrectomizați nu este influențat de administrarea exogenă de HCl. Aclorhidria contribuie totodată la dezvoltarea microbismului intestinal, care favorizează malabsorbția vitaminei D<sub>2</sub> și a vitaminei B<sub>12</sub>.

— Excluderea duodenului din tranzitul intestinal contribuie la malabsorbția calciului, mucoasa duodeno-jejunală fiind zona unde are loc cea mai intensă absorbție a calciului. De altfel, intervențiile prin care se exclude duodenul din circuitul alimentar favorizează instalarea osteopatiilor.

— Constituirea chirurgicală a ansei aferente duce la desincronizarea dintre tranzitul alimentar și secreția pancreatico-biliară descrisă anterior, mecanism prin care, alături de diminuarea digestiei și absorbției lipidelor și proteinelor, scade și absorbția de calciu și vitamină D<sub>2</sub>. Afecțiunile hepatice avansate (ciroza) favorizează instalarea acestor tulburări la gastrectomizați (40).

*Factorii vitaminici și endocriini* care controlează în condiții normale absorbția activă a calciului sînt vitamina D<sub>2</sub>, sub forma ei activă metabolic (dihidroxicolecalciferol) și hormonul paratiroidian (25, 28). Locul de predilecție este duodenul și jejunul proximal (29, 40).

Deficitul de vitamină D<sub>2</sub> poate apărea prin aport alimentar insuficient și prin malabsorbția acestei vitamine liposolubile. Malabsorbția vitaminei D<sub>2</sub> poate fi demonstrată prin administrarea vitaminei marcate radioactiv (36, 40) și apare fie izolată, fie combinată cu alte tulburări ale absorbției lipidice (steato-



ree) (36). Intervențiile prin care se exclude duodenul din circuit favorizează instalarea malabsorbției vitaminei D<sub>2</sub>, care antrenează după ea și diminuarea utilizării calciului. Corectarea absorbției calcice se face în aceste condiții prin cantități mari de calciferol (40). Restabilirea chirurgicală a continuității duodenale poate duce la dispariția osteomalaciei.

Hormonul paratiroidian acționează în condiții normale prin trei mecanisme principale: stimulează osteoblastii, crește absorbția intestinală de calciu și activează reabsorbția tubulară de calciu. La bolnavii gastrectomizați, diminuarea absorbției de calciu (latentă în primii 2—3 ani după intervenție), duce la hiperfuncție paratiroidiană secundară, care are ca urmare osteoliza paratiroidiană compensatorie. La bolnavii cu scheletul normal, această compensare paratiroidiană este eficientă, menținând valorile normale ale calcemiei și proliferarea osteoblastică, iar renal observându-se creșterea reabsorbției de calciu și hipocalciurie. Proliferarea osteoblastică va duce în continuare la fixarea calciului la nivelul țesutului osos neoformat, instalându-se în cele din urmă hipocalcemia, hipocalciuria și osteomalacia, favorizată și de tulburările de absorbție a proteinelor și de incorporarea lor deficitară în trama osoasă. Aceste modificări evoluează progresiv, pe măsură ce demineralizarea continuă, crește osteoidoza paratiroidiană.

Suferința osoasă se trădează clinic prin dureri, localizate de obicei la nivelul articulației coxo-femorale și a oaselor bazinului, dureri toracice și scapulo-humerale de intensitate diferită. Radiologic apare hipertransparența osoasă, ca semn al osteoporozei și striatiunile Looser-

Milkman, caracteristice osteomalaciei. Sindromul biochimic cuprinde scăderea calciuriei și calcemiei, scăderea fosfatemiei și fosfaturiei, creșterea fosfatazei alcaline. Testul de încărcare cu calciferol și hipercalcemia provocată dau rezultate pozitive, iar bilanțul calcic devine negativ, eliminarea zilnică de calciu prin fecale crescând la peste 200 mg. Terapia tulburărilor fosfo-calcice constă din administrarea masivă de vitamină D<sub>2</sub>, suplimentarea aportului de calciu, iar în cazurile vitaminorezistente se va reintervenii chirurgical reintegrind duodenul în circuitul alimentar (40).

### Complicații ale organelor de vecinătate

— **Insuficiența pancreatică funcțională sau organică** apare destul de frecvent ca o consecință a intervențiilor gastrice. Un grad oarecare de insuficiență pancreatică este prezent la 50% din pacienții care au suferit intervenții gastro-intestinale (26). Desincronizarea digestiei, cu excluderea duodenului, stimularea insuficientă a pancreasului prin secretină și colecistokinină sunt principalele cauze ale insuficienței pancreatice după gastrectomia parțială, anastomoza Billroth II favorizând apariția acestor tulburări. Pancreatitele postoperatorii — descrise la complicațiile imediate ale intervențiilor — pot iniția leziunile cronice inflamatorii ale pancreasului, care, la rândul lor, vor determina de asemenea insuficiența glandulară exocrină. Suprimarea inervației colinergice după vagotomia tronculară stă la baza insuficienței pancreatice după acest tip de intervenție, în timp ce operațiile selective păstrează intactă funcția pancreatică (26, 36).



— Infecțiile biliare sînt favorizate de scăderea secreției clorhidrice, care permite proliferarea bacteriană a duodenului și infecții ascendente consecutive ale arborelui biliar. Staza din ansa aferentă și lezarea ramurilor vagale destinate arborelui biliar, cu tulburarea motilității acestuia ce apare în consecință, reprezintă alți factori favorizanți pentru instalarea infecției (26).

— Litiaza biliară este frecvent asociată ulcerului duodenal, deși pînă în prezent nu se cunoaște nici un factor patogenetic comun al acestor afecțiuni (26, 50). Statisticile recente nu menționează creșterea incidenței litiazei biliare după intervenții gastrice, deși funcția veziculară se poate altera prin stimularea inadecvată endocrină (colecistokinină) și denervare vagală, ambele producînd stază veziculară. Intervenția gastrică poate însă releva clinic o suferință biliară asimptomatică sau disimulată înainte de operație, motiv pentru care unii încadrează acest sindrom în cadrul manifestărilor postgastectomice. Lezarea intraoperatorie a căilor biliare, stenozele sau compresiunile ce se constituie postoperator pot contribui la apariția manifestărilor biliare (26).

— Hepatomegalia este prezentă la aproape 50% din bolnavii rezecați, iar biopsia hepatică evidențiază în 20—80% din cazuri modificări morfopatologice parenchimotoase caracterizate prin simplă steatoză, alterări inflamatorii reactive, uneori necroză sau chiar ciroză. Interpretarea acestor leziuni trebuie făcută cu mare prudență, deoarece de cele mai multe ori nu se cunoaște în ce măsură aceste leziuni sînt premengătoare intervenției. Colangita ascendentă, infecția virală intercurrentă, tulburările nutriționale și consumul de etanol sînt incriminate ca factori nocivi, cu posibil rol patogenetic.

### Alte complicații tardive după intervenții gastrice

— Neuropatia metabolică, latentă sau manifestă, apare foarte rar, mai ales după gastrectomia parțială, subtotală sau totală și este datorată deficitului de vitamină B<sub>12</sub>.

— Susceptibilitatea crescută la infecții, în special față de tuberculoză (50, 26), a fost remarcată de mult, fiind considerată fie urmarea reactivării unei tuberculoze preexistente după gastrectomie, fie a apariției acestei boli după ani de zile de la gastrectomie (cînd infecția bacilară antecedentă este incertă) (50). Măsură în care gastrectomia în sine predispozează la apariția tuberculozei este greu de apreciat; alcoolismul cronic, carențele de ordin social, tulburările nutriționale cu malabsorbție pot favoriza apariția bolii (50). Pacienții cu stomac operat prezintă un risc crescut pentru infecții cu salmonella, favorizate de lipsa acțiunii bactericide a acidității gastrice. Deși mai frecvente imediat postoperator, salmonelozele pot apărea și după mulți ani de la intervenție, cînd atît hipoclorhidria cît și tulburările nutriționale favorizează apariția lor. Aceeași susceptibilitate crescută s-a observat pentru stafilococi, clostridii, infecții ce duc uneori la consecințe severe (peritonite) (50).

— Problemele psihiatrice sînt create de teama de persistență sau agravarea suferinței digestive, stresul operator și eventualele complicații postoperatorii și se manifestă sub diferitele aspecte ale nevrozei și sindromului depresiv. Impotența sexuală poate apare ocazional după intervenții, ca o componentă a depresiei. Sarcina medicului este interpretarea corectă a acestor manifestări și diferențierea lor de complicațiile organice proprii ale procedurii chirurgicale, în vederea unei atitudini terapeutice juste.



## Bibliografie selectivă

1. BAHR R., MULLER G., WAHL S. — *Med. Welt. (Berl.)*, 1979, 30, 25, 961—64.
2. BEGER H. G., MEVES M., BITTNER R. — *Z. Gastroent.*, 1979, 17, 8, 531—37.
3. BOULET J., BURION J., BAULIEUX P., MAILLET P., PEIX J. L. DONNE R. — *Lyon méd.*, 1980, 243, 7, 373—378.
4. CLASSEN M., HOFFMANN L. — *Med. Klin.*, 1977, 72, 13, 533—541.
5. COX A. G. — A Place for Gastrectomy? In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer“ (sub red. Wastell Ch.), Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 193—209.
6. DRUDE R. B., CHESLEY H. — *Arch. intern. Med.*, 1980, 140, 1394—1352.
7. EMAS S., SVENSSON S. O., LILJA B. — *Surgery*, 1980, 87, 3, 294—299.
8. FEIFEL G., WAGNER S., HALBRITTER R. — *Gastroent.*, 1979, 8, 17, 487—92.
9. GEBOES K., RUTGEERTS P., BROECKHAERT L., VANTRAPPEN G., DESMET V. — *Ann. Surg.*, 1980, 192, 2, 179—182.
10. GEORGE W. L. — *West J. Med.*, 1980, 133, 115—123.
11. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: *Gastrointestinal Disease* (sub red. Sleisenger M. — Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
12. GULLO L., COSTA P. L., VENTRUCCI M., MATTIOLI S., LABO G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 401—407.
13. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 609—632.
14. HAUBRICH W. S. — Sequelae of Gastric Surgery for Peptic Ulcer. In: *Gastroenterology* (sub red. Bockus H. L.), ed. a III-a, vol. I, W. B. Saunders, Philadelphia, 1974, p. 906—938.
15. HARDY J. D. — Complications of Gastric Resection. In: „Complications in Surgery and Their Management“ (sub red. Hardy J. D., Artz C. P.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1967, p. 429—465.
16. HERMAN R. H. — *Pract. Gastroent.*, 1980, 4, 5, 45—49.
17. HOLLE F. — Nichtresezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal Ulcus durch Selektive proximale Vagotomie und form- und funktionsgerechte Pyloroplastik, München, 1977.
18. HOLLE G. E. — *Z. Gastroent.*, 1978, 16, 2, 57—65.
19. HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 18, 353—364.
20. ISENBERG J. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease“, (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 714—728.
21. JENSEN M. H., CARLSEN E., SEMB L. S. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 721—726.
22. JENSEN D. M. — Topics in Endoscopy: Upper Gastrointestinal Bleeding. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G. L.), Houghton Mifflin & Co., Boston, 1979, p. 64—79.
23. JOHNSTON D., AMDRUP E. — The Clinical Results of highly selective Vagotomy (Parietal-Cell Vagotomy) without a Drainage Procedure for Duodenal Ulcer in Leeds and Copenhagen, In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer“, Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 229—244.
24. JORDAN P. H. — *Ann. Surg.*, 1976, 184, 6, 659—671.
25. KENNEDY T. — Selective Vagotomy. In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer“, Butterworth & Co., Londra, p. 213—226.
26. KOELSCH K. A. — Der Zustand nach Magenoperationen. In: „Gastroenterologie“ (sub. red. Güllow M., Koelsch K. A., Kuntzen H.), Gustav Fischer, Jena, 1974, p. 222—237.
27. KORN E. — *Der Chirurg*, 1980, 51, 193—197.
28. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLEKSY J. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 3, 392—400.
29. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — *Gastrointestinale Physiologie*, Gerhard Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
30. KRONBORG O., MADSEN P. — *Gut*, 1975, 6, 268—271.
31. LAVIGNE M. A. și colab. — *Amer. J. Surg.*, 1979, 138, 644—651.
32. LECHNER H. J., ANTON D. — *Gastroent.*, 1979, 17, 9, 674—679.
33. LIAVAG I., ROLAND M. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 409—416.
34. MAGNUSSON R., FAXEN A., CEDERBLAD A., ROSANDER L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 177—182.
35. McCLELLAND R. N. — Surgical Treatment of Peptic Ulcer and Postgastrectomy Complications. In: „Disorders of the Gastrointestinal Tract“ (sub red. Dietschy J. H.), Grune and Stratton, New York, 1976, p. 102—112.
36. MEYER J. H. — Chronic Morbidity After Gastric Surgery. In: „Gastro-

- intestinal Disease, (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 947-969.
37. NYHUS L. M. — Vagotomy: Experimental and Clinical Reflections. In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer“, Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 185-193.
  38. PALMER W. L. — Carcinoma of the Stomach. Clinical Considerations. In: „Gastroenterology“ (sub red. Bockus L. H.), ed. a III-a, vol. I. W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 949-983.
  39. PASSARO E., STABILE B. — Post-operative Recurrent Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease“, (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 969-977.
  40. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Ed. medicală, București, 1978.
  41. POPPEN B., DELIN A. — *Amer. J. Surg.*, 1981, 141, 323-329 și 330-333.
  42. ROBERTS J. W., HARDIN W. J. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1979, 59, 5, 781-786.
  43. ROSSI R. L., BRAASCH J. W. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1980, 60, 2, 247-263.
  44. RUCKLEY C. V. — *Clin. Gastroent.*, 1973, 2, 2, 413-425.
  45. SAWYERS J. L. — *Amer. Surg.*, 1980, 46, 4, 201-206.
  46. SCHUMPELICK V., GARBRECHT A., BEGEMANN F. — *Z. Gastroent.*, 1979, 17, 8, 538-546.
  47. SIPPONEN P., SAUKONEN M., VARIS K., SIURALA M. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1979, 26, 6, 493-498.
  48. SKANDALIS J. E., GRAY S. W., SORIA R. A., SORG J. L., ROWE S. — *Amer. Surg.*, 1980, 46, 3, 130-139.
  49. STENQUIST B., REHFELD J. F., OLBE L. — *Gut*, 1979, 20, 1 020-1 027.
  50. SPIRO H. — *Clinical Gastroenterology*, The Macmillan Company, New York, 1970, p. 306-321.
  51. STOICA T. — Antrectomia asociată cu vagotomia în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, Edit. medicală, București, 1978.
  52. SUN D. H. C., ROTH L. A. — Tests Employed in Analysis of the Stomach Contents and Their Clinical Application. In: „Gastroenterology“ (sub red. Bockus H. L.), Ed. a III-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 419-464.
  53. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3 517-543.
  54. TANNER N. C., BURGE H. și colab. — Vagotomie. Indikationen, Taktik, Komplikationen, Ergebnisse, Kommentare, Georg Thieme, Stuttgart, 1976.
  55. THISTLE J. L. — The Biliary Tract and Gallstones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G.), Houghton Mifflin & Co., Boston, 1979, 403-437.
  56. TOSKES P. P. — *J. Clin. Gastroent.*, 1980, 2, 287-297.
  57. VINZ H., REISIG J., MACHURA R. — *Zbl. Chir.*, 1980, 105, 605-610.
  58. WARD A. S., BLOOM S. R. — *Gut*, 1975, 16, 951-956.
  59. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567-591.
  60. WASTELL C. — Gastric Drainage — Pyloroplasty or Gastrojejunostomy? In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer“, Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 259-273.

## Importanța stomacului pentru digestie și absorbție

Datele de fiziologie și fiziopatologie menționate anterior au demonstrat că stomacul deține importante funcții în cadrul proceselor de digestie, deși nu este indispensabil pentru supraviețuire și nici pentru digestie. Diversele intervenții chirurgicale efectuate pe stomac și gastrita atrofică au permis precizarea importanței relative a funcțiilor gastrice. Gastrectomiile totale suprimă

toate funcțiile gastrice și demonstrează că omul poate trăi fără stomac, dar cu anumite tulburări de digestie și absorbție, care se repercută și asupra echilibrului ponderal. Gastritele atrofice suprimă în mod electiv funcția secretorie și nu afectează digestia și absorbția. Vagotomiile deprimă profund secreția gastrică acidă, parțial și pe cea pancreatică și, cu toate că puna gas-



trică permite acumularea alimentelor cu ocazia prinzurilor, relaxarea receptivă și evacuarea ritmică a chimului în duoden sînt alterate, dar fără repercusiuni severe asupra digestiei (vagotomiile supraselective), de aceea sînt preferate de cei mai mulți autori. În sfîrșit, gastrectomiile parțiale înlătură funcția de rezervor a stomacului și extirpă atît zona secretorie clorhidropeptică, cît și zona antropilorică cu rol de pompă și cu participare importantă la secreția de gastrină. Consecințele lor nocive asupra digestiei sînt mai severe decît cele ale vagotomiilor și depind în mare măsură de metoda utilizată pentru refacerea tranzitului digestiv (3).

### Gastrectomia totală

Gastrectomia totală provoacă perturbări ale digestiei și absorbției și chiar ale metabolismului general. Astfel este dovedit că greutatea gastrectomizaților este întotdeauna mult inferioară acelei a martorilor. Pe un grup de 10 pacienți necancerosi, la care s-a practicat gastrectomia totală, deficitul ponderal mediu a fost de 25 kg, din care 20 kg imputabile afecțiunii cauzale și 8 kg intervenției chirurgicale, iar postoperator pacienții nu au cîștigat în greutate decît 3 kg. Cauzele deficitului ponderal sînt multiple; apetitul diminuat, saturația rapidă, cu toate că rația era fracționată în 4—5 prinzuri mici și egale, diareea observată la aproximativ jumătate din pacienți, survenind aproape constant la sfîrșitul meselor etc. După o perioadă de timp necesară pentru instalarea mecanismelor compensatorii și adaptative, cercetările de bilanț efectuate la acești pacienți au decelat doar tulburări digestive moderate. Astfel proba încărcării cu glu-

coză la 8 din 10 cazuri studiate a fost perturbată, prezentînd o săgeată mai înaltă și mai precoce, dovadă a absorbției accelerate, urmată de hipoglicemie prin descărcări crescute de insulină, creatoreea a fost crescută la 5 din cele 10 cazuri studiate, malabsorbția proteinelor fiind scăzută în medie la 18,1% (limita normalului 15%), steatoreea, prezentă la 7 din 10 pacienți, a fost în medie de 17,1 g/24 ore (normal 6 g/24 ore). Aceste tulburări ale digestiei și absorbției proteinelor și lipidelor nu sînt consecința exacerbării florei intestinale, întotdeauna prezentă, deoarece antibioticele nu le influențează, ci se instalează ca urmare a insuficienței secreției pancreatice, fiind corectate prin administrarea de enzime pancreatice.

Pierderile fecale la pacienții gastrectomizați au fost în medie de 130 cal/24 ore, de aceea deficitul ponderal a fost atribuit în special aportului alimentar, care era cu 15% inferior necesităților (în medie 2 000 cal/24 ore în condițiile unei activități medii), din cauza disconfortului digestiv postprandial. Dovada este adusă de faptul că instituirea unui regim alimentar superior cu 15% valorii minime necesare pentru menținerea echilibrului ponderal, a fost urmată de instalarea unui bilanț pozitiv, tubul digestiv putînd resorbi cantitățile necesare menținerii unui bilanț echilibrat (4).

Alte cercetări, efectuate la pacienți cu gastrectomie totală, prin metoda prinzurilor de probă, au evidențiat tulburări profunde ale etapei intestinale a digestiei, consecutive în primul rînd scăderii importante a timpului de tranzit. Astfel la cei cu gastrectomie totală alimentele ingerate ajung în jejun în mai puțin de 5 minute, iar străbaterea jejunului se face în mai puțin de



60 minute, în timp ce la normali durează 188 minute. La omul normal 49% din alimentele ingerate străbat jejunul în prima oră, 31% în cea de a doua oră și 20% în ora a treia, comparativ cu cei cu gastrectomie totală la care 95% din alimente au trecut prin jejun în prima oră și pînă în două ore chimul a trecut și de ileon. Cu toate că timpul de contact al chimului cu mucoasa intestinului subțire este diminuat de 4 ori după gastrectomia totală și acest tranzit exagerat de rapid deține un rol în patogenia tulburărilor de digestie și absorbție postgastrectomie, rolul principal aparține scăderii activității enzimelor digestive, în special a celor pancreatice, a căror concentrație este scăzută la jumătate. Bila se secretă în cantități normale, dar sărurile biliare se găsesc parțial sub formă deconjugată, ca urmare a acțiunii florei microbiene exacerbate și, deci, nu își mai exercită acțiunile lor fiziologice. Asocierea acestor tulburări explică alterările digestiei și absorbției, care afectează în special lipidele. La omul normal în prima oră străbat jejunul 8,8 g lipide, din care se absorb 5 g, în timp ce la cei cu gastrectomie totală în aceeași perioadă trec prin jejun 16,9 g lipide și se absorb doar 4 g, resorbția lipidelor făcîndu-se în proporție de 90% la normali și de numai 35% la cei cu gastrectomie totală. Absorbția protidelor este de asemenea profund alterată, scăzînd la gastrectomizați la 20%, față de 90% la martori. Deși este posibil ca din cauza defectelor metodologice cifrele să fi fost exagerate, este evident că la pacienții cu gastrectomie totală există tulburări severe de digestie și absorbție, care dețin un rol fundamental în patogenia deficitului ponderal post-operator (7).

Diferențele dintre cele două studii se datorează, probabil, faptului că în cercetările de bilanț au fost incluse și modificările suferite de alimente în colon, unde sub influența florei bacteriene este continuată digestia și rezultă anumiți subprodusi — acizi grași și mai ales aminoacizi — care se pot resorbi parțial din colon prin difuziune (3).

Tulburările de digestie și absorbție provocate de gastrectomiile totale se datorează suprimării secreției clorhidropeptice și funcției de rezervor în care se acumulează alimentele ingerate, dar mai ales sînt consecința ajungerii rapide și neprelucrate a alimentelor în intestin.

### Gastrita atrofică profundă

Gastrita atrofică profundă, caracterizată prin dispariția celulelor producătoare de HCl și pepsină, realizează suprimarea selectivă a funcției secretorii, cu păstrarea funcției motorii. La acești bolnavi digestia se face aproape normal, apetitul este în general puțin afectat, scaunele sînt de aspect normal, dar în cazul ingestiei unor cantități crescute de carne conțin un mare număr de fibre musculare nedigerate, în aproximativ 10% din cazuri există steatoaree discretă (6—10 g/24 ore) consecință a tulburărilor funcționale intestinale. Malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> este constantă, fiind datorată absenței factorului intrinsec gastric. Avitaminoză B<sub>12</sub> tulbură nu numai eritropoieza, provocînd anemie megaloblastică, dar alterează și activitatea regenerativă a mucoasei intestinale, determinînd tulburări trofice, care explică steatoareea și diminuarea absorbției xilozei (observată la 1/3 din pacienți) și agravează malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>.



Gastritele atroifice se însoțesc constant de hipergastrinemie, ca urmare a absenței inhibiției secreției hormonului consecutivă lipsei HCl. Excesul de gastrină nu are însă consecințe patologice la acești bolnavi, deoarece celulele parietale sînt și ele atrofiate. Aclorhidria favorizează înmulțirea masivă a germenilor în jejun, ajungînd de la  $10^{-3}$ /ml la  $10^{-6}$ — $10^{-7}$ /ml, modificare de asemenea lipsită de consecințe patologice, deoarece administrarea de antibiotice nu influențează tulburările intestinale menționate anterior.

Concluzia cercetărilor efectuate la pacienții cu gastrite atroifice este că absența secreției gastrice acide nu provoacă tulburări importante ale digestiei și absorbției (1).

## Vagotomiile

Vagotomiile se efectuează de asemenea pentru suprimarea funcției secretorii a stomacului. Dar vagotomia tronculară, practică imediat sub diafragm, are consecințe multiple, afectînd nu numai secreția (suprimă secreția gastrică nocturnă, reduce răspunsul secretor postprandial și secreția de gastrină), dar și motricitatea gastrică (se pierde tonusul fundului și slăbește activitatea pompei antrale), necesitînd asocierea unei operații de drenaj gastric. Efectele intervenției nu se opresc numai la stomac, ci provoacă și dilatația segmentelor superioare ale intestinului, întîrzierea evacuării bilei din colecist și reducerea la jumătate a secreției pancreatice. Vagotomia supraselectivă suprimă doar ramurile nervoase care inervează fundusul gastric — zona secretorie clorhidropeptică — dar nu lezează inervația regiunii antropilorice, nu provoacă

tulburări de evacuare gastrică și nu necesită intervenții de drenaj.

Consecințele vagotomiilor sînt mai reduse decît cele ale gastrectomiilor, nu afectează decît rareori echilibrul ponderal, nu produc steatoree (cele proximale), iar cînd apare această tulburare (vagotomie tronculară) este moderată și nu afectează nutriția, nu determină tulburări ale resorbției calciului, iar resorbția vitaminei  $B_{12}$  este doar ușor diminuată, de aceea anemiile megaloblastice sînt absente, în schimb, fiind frecvente anemiile feriprive instalate tardiv postoperator.

Vagotomiile produc suprimarea secreției gastrice acide, dar și tulburări ale evacuării stomacului. Astfel după un prînz complex conținînd un marker, semievacuarea gastrică are loc la normali în 40 minute, iar la o săptămînă după o vagotomie proximală în 148 minute și după o vagotomie tronculară în 130 minute. După o lună de la intervenție, la cei cu vagotomie proximală evacuarea gastrică s-a normalizat (53 minute), dar la cei cu vagotomie tronculară se menține încă întîrziată (83 minute) și numai după 6 luni se normalizează (6). Alți autori (10) au constatat că evacuarea unui prînz lichid este foarte rapidă și după un an de la vagotomia tronculară cu piloroplastie, în 40 minute evacuîndu-se 80% din cantitatea ingerată, față de numai 15% la martori. La același lot de pacienți evacuarea prînzurilor solide s-a dovedit accelerată la jumătate și lentă la restul.

Explicația acestei tulburări disociate este dată de faptul că fundusul și corpul gastric dețin rolul fundamental în evacuarea lichidelor, iar antrul controlează evacuarea solidelor. Lichidele se evacuează mai ra-



pid după vagotomie, deoarece fundul nu se mai relaxează, ci își menține tonusul împingând lichidele spre pilor, iar întârzierea evacuării solidelor este rezultatul diminuării forței pompei antrale.

Vagotomiile reduc substanțial secreția acidă gastrică, parțial și secreția exocrină pancreatică și, cu toate că nu lezează direct stomacul, tulbură corelațiile între tonus și peristaltism și suprimă evacuarea ritmică a conținutului gastric în duoden.

### Gastrectomiile parțiale

Gastrectomiile parțiale constau în rezecția regiunii antropilorice și a corpului gastric, lăsând pe loc 1/3 superioară și au ca scop înlăturarea zonei secretoare clorhidropeptice și a pompei antropilorice. Consecințele sînt diferite în funcție de modul de restabilire a circuitului digestiv, respectiv dacă restabilirea se face printr-o anastomoză gastro-ileală termino-terminală, cu scurtcircuitarea cadrului duodenal (rezecție tip Billroth II, Reichel-Polya sau Finsterer), sau printr-o anastomoză gastro-duodenală termino-terminală, cu menținerea circuitului transduodenal (rezecție tip Billroth I sau Péan) (5).

Postoperator 1/3 din pacienți sînt asimptomatici, 1/3 prezintă tulburări dispeptice postprandiale minore și sînt subponderali, iar 1/3 pierd în greutate, la unii din ei putînd fi evidențiat un deficit al capitalului proteic, manifestat în special prin diminuarea proteinelor musculare și mai puțin prin scăderi ale proteinemiei și ale proteinelor eritrocitare. Scăderea ponderală la acești pacienți este consecința unei malabsorbții proteice reale, iar la ceilalți este urmarea aportului alimentar insufi-

cient din cauza disconfortului postprandial. Digestia propriu-zisă este de asemenea parțial tulburată, la aproximativ 20% din pacienți existînd steatoree și creatoree. Mecanismele acestor tulburări sînt multiple, dar toate sînt de fapt consecința pierderii funcției de rezervor a stomacului. Evacuarea gastrică se realizează la normali în prima oră în proporție de 49% dintr-un prînz complex, în aceeași perioadă de timp eliminîndu-se 58% la cei care au suferit o rezecție tip Billroth I și 79% după rezecțiile de tip Billroth II (7). Alți autori au precizat că după rezecții parțiale evacuarea gastrică se efectuează bifazic: o fază rapidă cu durată de aproximativ 40 minute, în care se evacuează 70% din prînzul lichid ingerat (la normali numai 15%) și o fază lentă, care se întinde între minutele 40 și 120, în care se evacuează și restul prînzului, mai lent ca la normali, fără a se evidenția diferențe între cei care au suferit gastrectomii de tip Billroth I sau II. Aceeași evacuare bifazică a fost constatată pentru prînzurile solide, faza inițială fiind și mai rapidă și cu durată mai scurtă (9). Stomacul se evacuează după un prînz solid în 3—4 ore la normali și în mai puțin de 2 ore la rezecați.

Tranzitul de-a lungul intestinului subțire se face de asemenea mai rapid după gastrectomii. La normali jejunul este străbătut în totalitate în 188 minute, la cei cu gastrectomii tip Billroth I în 167 minute și la cei cu rezecții tip Billroth II în 136 minute. Evacuarea gastrică și jejunală rapidă explică prezența sindromului dumping la 15—20% din gastrectomizați. Manifestările clinice locale și generale ale acestei complicații apar precoce după masă (15 minute), durează 1/2 oră și se calmea-



ză mai ales dacă bolnavul se culcă și se datorează destinderii rapide a anselor jejunale de către alimentele ingerate (mai ales glucide), care acționează atât prin prezența lor, cât și prin mecanism osmotic, atrăgând apă în intestin, ceea ce are ca urmare hipovolemie și hipotensiune arterială. S-a demonstrat însă și intervenția unor mecanisme umorale, constând în descărcări de serotonină și hormoni gastro-intestinali.

Tulburările digestive la gastrectomizați tip Billroth II sînt și consecința răspunsului bilio-pancreatic asincron față de trecerea bolului alimentar, mai accentuat în rezecțiile tip Billroth II decît în rezecțiile Billroth I. Ca urmare a acestui asincronism, numai o parte din bolurile alimentare sînt impregnate cu sucuri digestive. Dar și concentrația enzimelor pancreatice în lichidul intestinal este scăzută la jumătate la acești pacienți, atât prin diminuarea secreției lor, cât și prin diluția consecutivă transferului hidric în lumenul jejunal. Diminuarea activităților enzimactice tulbură digestia și absorbția proteinelor și mai ales a lipidelor. Astfel, proteinele se absorb în proporție de 12,1 g la normali, absorbția lor scăzînd la 6,5 g după gastrectomiile tip Billroth I și la 3,4 g după cele de tip Billroth II, iar absorbția lipidelor de la 11,3 g la normali, scade la 9 g după rezecțiile tip Billroth I și la 6,5 g după rezecțiile Billroth II. S-au mai evidențiat scăderi ale absorbției intestinale a calciului, similare după rezecțiile Billroth I sau II, evidențiate prin

osteoporoze, frecvent observate după aceste intervenții (2), precum și tulburări ale resorbției fierului organic din alimente, care explică anemiile feriprive ușoare, prezente la aproape jumătate din rezecați. Absorbția fierului anorganic (ascorbat feros) nu este alterată după rezecții gastrice, în timp ce absorbția fierului alimentar, de la 11% la martori, scade la 4% după rezecțiile Péan și la 2% după rezecțiile Reichel-Polya. Tulburări ale absorbției vitaminei B<sub>12</sub> cu anemie megaloblastică consecutivă au fost observate numai la 7% din rezecați și se datorează absenței factorului intrinsec secretat de către celulele parietale (8). Absorbția acidului folic nu este alterată la acești pacienți (11).

Datele furnizate de patologia gastrică demonstrează că funcția secretorie are o importanță redusă, secreția clorhidropeptică fiind utilă pentru digestie, dar nu indispensabilă, lipsa ei putînd fi perfect compensată de către enzimele din intestin. Funcția principală a stomacului apare a fi cea motorie, stomacul fiind un rezervor cu capacitate reglabilă vegetativ și endocrin, unde alimentele ingerate suferă transformări fizice importante, fiind apoi evacuate ritmic în duoden, într-un ritm adecvat pentru buna desfășurare a proceselor de digestie și absorbție. Lipsa acestor funcții motorii, realizate prin gastrectomiile parțiale și mai ales prin cele totale, este cauza tulburărilor dispeptice acuzate de unii bolnavi după asemenea operații (12).

### Bibliografie selectivă

1. ARAVANITAKIS C., LYFORD C. L., FOLSCROFT J. — *Amer. J. Med.*, 1977, 63, 859.
2. AUKEE S., ALHAVA E. M., KARJA-

LAINEN P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1975, 9, 165.

3. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion*, Gaston Doin, Paris, 1980, 96—101.
4. BRADLEY E. L., ISAACS J. T., HERSCH T., DAVIDSON E. D., MILLIKAN W. — *Ann. Surg.*, 1975, 182, 415.

5. BRADLEY E. L., ISAACS J. T., DEL MAZO J., HERSCH T. — *Surgery*, 1977 81, 684.
6. HOWLETT P., SHEWER M. J., BARBER D. C., WARD A. S., PEREZ AVILA C. A., DUTHIE M. L. — *Gut*, 1976, 17, 542.
7. KIEKENS R. — Digestion et absorption digestive des graisses et des protéines chez le sujet normal et après gastrectomie — *Acta med. belg.*, Ed. 1963.
8. LINDENBAUM J., PEZZIMENTI J. F., SMEA N. — *Ann. intern. Med.*, 1974, 80, 326.
9. MAC GREGOR I. L., PARENT J., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 195.
10. MAC GREGOR I. L., MARTIN P., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 206.
11. MAJUNSSON B. — *Scand. J. Haemat.*, 1976, suppl. 28.
12. PRYOR J. P., O'SHEA M. J., BROOKS P. L., DATAR G. K. — *Ann. J. Med.*, 1971, 51, 5.



## etapa intestinală a digestiei

1. *Intestina* sunt organele care  
 2. *absorb* nutrienții din hrana  
 3. *digestivă* și o elimină în  
 4. *sânge* sau în *limfă*.  
 5. *Intestina* sunt împărțite în  
 6. *intestina* și *intestina*.  
 7. *Intestina* sunt împărțite în  
 8. *intestina* și *intestina*.  
 9. *Intestina* sunt împărțite în  
 10. *intestina* și *intestina*.

1. *Intestina* sunt organele care  
 2. *absorb* nutrienții din hrana  
 3. *digestivă* și o elimină în  
 4. *sânge* sau în *limfă*.  
 5. *Intestina* sunt împărțite în  
 6. *intestina* și *intestina*.  
 7. *Intestina* sunt împărțite în  
 8. *intestina* și *intestina*.  
 9. *Intestina* sunt împărțite în  
 10. *intestina* și *intestina*.

# Intestina și digestia



În stomac alimentele au suferit importante modificări fizice, după fragmentarea în particule cât mai mici și amestecul cu suc gastric, constituind o masă semilichidă — chimul gastric. Concomitent, sub acțiunea enzimelor sucului gastric s-a început și digestia, mai ales a proteinelor, care sub influența pepsinei sînt transformate parțial în oligopeptide, care vor fi degradate în continuare pînă la produși absorbabili.

Digestia propriu-zisă a alimentelor are loc în intestinul subțire, pînă la valvula ileo-cecală proteinele și lipidele fiind total digerate, iar glucidele în proporție de peste 80% și tot pînă la acest nivel fiind absorbiți peste 90% din produșii finali ai digestiei. În general se admite că segmentele superioare ale intestinului subțire ar deține în special rol digestiv și ar participa mai puțin la procesele de absorbție, în timp ce în segmentele inferioare ale intestinului aceste roluri se inversează.

Chimul gastric foarte acid, evacuat fracționat în duoden, va trebui mai întîi să fie neutralizat, pentru a putea suferi acțiunea enzimelor pancreatico-intestinale, care acționează numai în mediu alcalin. Neutralizarea acidității chimului se face în segmentul duodenal superior, constituit din cei cîțiva centimetri de la nivelul sfîcterului piloric pînă la deschiderea ampulei Vater. În mucoasa acestui segment duode-

nal se găsesc numeroase glande mucoase Brunner, care secretă o cantitate redusă de suc, lipsit de enzime, dar bogat în mucus alcalin. Secreția duodenală (la ciine 1 ml/oră) crește de 4—5 ori cît timp are loc evacuarea conținutului gastric și, prin conținutul său în mucus și  $\text{HCO}_3$ , neutralizează  $\text{HCl}$  chimului gastric, protejînd mucoasa duodenală de efectele nocive ale acidității. Ajungerea chimului acid în duoden declanșează și mecanismele neuro-reflexe și hormonale, care încetinesc evacuarea gastrică și sistează secreția sucului gastric.

Secreția segmentului descendent duodenal este declanșată de contactul mucoasei cu chimul acid, dar și de acțiuni mecanice, chimice și osmotice. Dintre constituenții chimului gastric, efectul stimulant cel mai puternic îl exercită aciditatea, deși unii autori au putut obține un efect secretagog net prin prințuri bogate în lipide și chiar prin soluții glucolate. Mecanismul esențial de declanșare a secreției este probabil umoral, deoarece efectul secretagog este prezent și pe anse transplantate. Se admite în general că secreția ar fi datorată descărcării de secretină, deși probabil că mecanismul secreției duodenale este mult mai complex, implicînd, în afara secretinei, și alți hormoni gastro-intestinali (gastrina, pancreozimina, glucagonul etc.) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Stimularea pneumogastricului și injectarea de acetilcolină sau eserină stimulează de asemenea secreția porțiunii superioare a duodenului, fiind urmată de secreția unui suc cu compoziție asemănătoare secreției *à jeun*, dovadă a implicării unui mecanism secretor colinergic. În schimb, secreția glandelor Brunner este inhibată de stimularea simpaticului, ceea ce a sugerat ipoteza alterării acestui mecanism în patologia ulcerului duodenal.

Digestia constituenților chimului gastric are loc în duodenul inferior și jejunu-ileon sub influența concomitentă și succesivă a constituenților bilei și a enzimelor pancreatice și intestinale. Declanșarea mecanismelor secretorii și excretorii hepatopancreatico-enterale este consecința ajungerii în duoden a chimului gastric și se realizează atât printr-un mecanism neurovegetativ cu mediație colinergică, cât mai ales prin descărcarea unor hormoni din mucoasa duodenului inferior (secretina, colecistokinina etc.).

Secreția complexului hepato-pancreatico-enteral este reglată adecvat cantitativ și calitativ în funcție de volumul și compoziția chimică a chimului gastric, prin mecanisme încă puțin cunoscute. Secreția biliară, deși lipsită de enzime, deține roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor (trigliceride, colesterol, vitamine liposolubile) prin sărurile acizilor biliari care, având proprietăți detergente, scad tensiunea superficială a globulelor lipidice, desfăcându-se în particule ex-

trem de fine — emulsionare —, astfel crescând enorm suprafața de acțiune a enzimelor lipolitice și, apoi, constituie miceli cu produși finali ai digestiei lipidelor (acizii grași și monogliceridele), care astfel devin hidrosolubili și pot fi absorbiți. Prin conținutul său bogat în  $\text{HCO}_3^-$ , bila contribuie de asemenea la alcalinizarea chimului, asigurând un mediu cu reacție optimă pentru activitatea enzimelor pancreatico-intestinale, iar prin sărurile biliare, mai ales deconjugate, bila exercită un efect laxativ prin diminuarea reabsorbției colice a apei și electrolitilor și prin stimularea motricității. Sucul pancreatic, prin enzimele puternice pe care le conține, realizează degradarea hidrolitică a tuturor principiilor alimentari, obișnuit nu pînă la produși finali absorbabili. Acțiunea enzimelor pancreatice este importantă mai ales pentru digestia lipidelor și a protidelor, după cum a reieșit din studiul eliminărilor fecale după pancreatectomii totale. Prin conținutul în  $\text{HCO}_3^-$ , adaptat în funcție de aciditatea chimului gastric, sucul pancreatic contribuie la neutralizarea rapidă a  $\text{HCl}$  și la crearea condițiilor optime pentru activitatea enzimelor pancreatice. Secreția intestinală, prin numeroasele enzime prezente în special la nivelul „marginii în perie” a enterocitelor, desăvârșește digestia pînă la produși simpli absorbabili, iar prin aportul unor cantități crescute de apă în lumenul intestinal favorizează desfășurarea reacțiilor hidrolitice și a absorbției produșilor digestiei.



## SECREȚIA BILIARĂ

Ficatul, organ cu multiple roluri metabolice, vasculare etc., intervine cu o pondere importantă și în procesele de digestie și absorbție, prin produsul său de secreție externă — bila. Elaborată continuu de către hepatocite prin procese complexe de secreție și descărcată în canaliculii biliari, bila este transportată apoi printr-un sistem de canale pînă în vezicula biliară, unde se acumulează în perioadele interdigestive și este intens concentrată (obișnuit de aproximativ 5 ori, dar uneori de 10—12 ori), datorită unor schimburi hidro-ionice. În timpul digestiei, bila stocată în colecist, împreună cu cea din canalele biliare mari, este evacuată în duoden, sub acțiunea descărcărilor de CCK și a stimulării vagale.

Bila reprezintă o cale de eliminare pentru anumiți produși endogeni (pigmenți biliari rezultați din catabolismul Hb, colesterol, lecitine etc.), pentru unele substanțe exo-

gene (săruri ale metalelor grele, coloranți, substanțe radiologice de contrast, numeroase droguri etc.), precum și pentru sărurile acizilor biliari, sintetizați din colesterol de către hepatocite. Prin sărurile biliare bila, deși nu conține nici o enzimă, deține roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor, în lipsa bilei din intestin peste 40% din lipidele ingerate fiind eliminate prin scaun.

Discrepanța dintre importanța sărurilor biliare pentru digestia și absorbția lipidelor și capacitatea limitată a hepatocitelor de a le sintetiza, este rezolvată prin circulația lor enterohepatică, sărurile biliare fiind secretate, reabsorbite și din nou secretate, fiecare moleculă participînd la 15—20 asemenea cicluri înainte de a fi excretată. La om, ficatul excretă prin bilă în intestinul subțire 20—30 g acizi biliari, din care numai 0,5—0,7 g se elimină zilnic prin scaun, restul fiind reabsorbiți.

## Anatomia funcțională a ficatului și căilor biliare

Secreția biliară, rezultat al unor procese complexe de secreție și excreție, este elaborată de către hepatocite, care extrag din sângele sinusoidelor anumiți produși pe care îi elimină în capiliculele biliare ramificațiile inițiale ale arborelui biliar. Anatomia funcțională hepatică are la bază, deci acest sistem ternar:

sinusoid-hepatocit-calicul biliar, (fig. 98), ale cărui elemente constitutive se află în relații complexe, hepatocitele, grupate sub forma unor lame celulare anastomozate, constituind o masă tisulară continuă, asemănătoare unui burete, în ochiurile căreia se găsesc rețele vasculare, biliare și venoase. Celulele hepatice constituie

deci niște plăci uniceleare interpuse între sîngele din sinusoid și sistemul biliar.

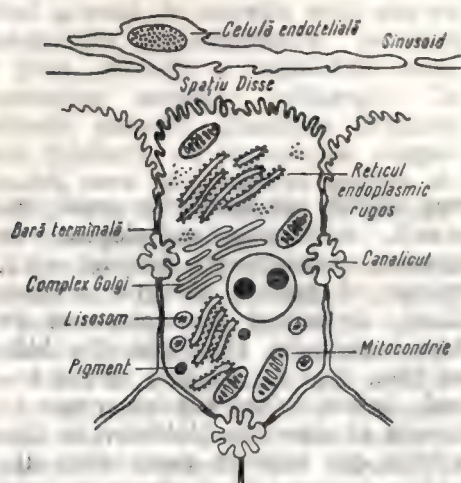


Fig. 98 — Complexul sinusoid-hepatocit-canicul biliar (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

## Hepatocitul

Hepatocitul, care constituie aproximativ 2/3 din masa hepatică, este o celulă epitelială de formă poliedrică, cu diametrul de 18—26  $\mu$  și volumul de 11  $\mu^3$ , cu unu sau doi, rar mai mulți nucleu, dispuși în grămezi grosolane (nucleonemata). Nucleul este bine delimitat de o dublă membrană, a cărei foiță externă, în contact intim cu citoplasma și cu organele sale, formează niște pliuri intranucleare, cu conținut citoplasmic. Cele două foițe, externă și internă, fuzionează în multe locuri, formîndu-se aici porii nucleului, la nivelul cărora se găsește un strat de material granular fin, care favorizează schimburile dintre cromonemă și nucleoplasmă, pe de o parte, și citoplasma, pe de altă parte. S-au evidențiat comunicări directe între membrana nucleului și reticulul endoplasmic gra-

nular, membrana nucleară fiind considerată ca o parte a reticulului endoplasmic, dovadă fiind prezența la nivelul membranei nucleare a activităților nucleotidazică și glucoză-6-fosfatazică, ce caracterizează reticulul endoplasmic (27). Membrana externă a nucleului se continuă cu reticulul endoplasmic granular, iar spațiul dintre cele două membrane ale nucleului cu lumenul reticulului endoplasmic. S-au observat extruzii de material nuclear în citoplasmă (granule de ARN) (66).

Nucleul are diametrul de 12  $\mu$ , conține 1—2 nucleoli, multă cromatină, cromozomi și granulații. Nucleolul prezintă o structură fibrilară (ADN) și una granulară (ARN), care deține un rol esențial în sinteza ARN-ului ribosomal. Cromatina este dispusă sub formă de fibrile dense. Porțiunea activă a acesteia este cunoscută sub numele de eucromatină, iar porțiunea represată — heterocromatina —, este alcătuită din agregate de fibrile cu densitate mare electronică (25).

În interiorul nucleului se găsesc incluzii, rezultate ale proceselor de pinocitoză (incluzii de glicogen în diabet, glicogenoze și boala Mauriac). S-au mai descris incluzii lipidice, feritice și de lipofuscină. Așa-zișii corpi nucleari au fost observați, atît în procesele de regenerare, cît și în hepatita virotică. În unele infecții virale apar cristale virotice în nucleu.

**Mitocondriile** — organele citoplasmice cele mai importante ale hepatocitului — se găsesc răspîndite în întreaga celulă, exceptînd mici zone din regiunea apicală, de-a lungul marginilor laterale, precum și la baza hepatocitului. O celulă hepatică conține aproximativ 2500 mitocondrii, numărul lor fiind variabil în funcție de condițiile fiziologice sau biologice ale celulei (descresc, de exemplu, în perioadele de regenerare). Mitocondriile, care reprezintă 25% din ma-



sa hepatică, au formă alungită, de bastonaș, și sînt învelite de o membrană dublă, a cărei foiță externă se repliază, formînd niște criste transversale care conferă mitocondriei un aspect triat. Cristele sînt subțiri, dispuse la intervale neregulate, rareori înconjurînd complet mitocondria. Diametrul mitocondriei variază între 0,35—0,74  $\mu$ , iar volumul mediu este estimat la 0,84  $\mu^3$ .

La nivelul mitocondriilor este localizată activitatea metabolică fundamentală a celulei, datorită echipamentului enzimatic bogat. În matricea mitocondrială se găsesc aproximativ 16 enzime: majoritatea enzimelor ciclului Krebs, enzime de oxidoreducere, enzime care participă la oxidarea acizilor grași, dehidrogenaze NAD- și NADP-dependente, adenzin-5-fosfataza, adenzinotrifosfataza, fumaraza. Aspartataminotransferaza este localizată pe fața externă a membranei interne, citocromul b<sub>5</sub> și monoaminoxidaza sînt localizate la nivelul membranei externe, adenilatkinaza în spațiul intermembranar, citocromul c și enzimele respiratorii pe membrana internă, iar glutamatdehidrogenaza la nivelul matricei (18).

Mitocondriile reprezintă sediul fosforilării oxidative și al sintezei acidului adenzinotrifosforic. Izolate prin centrifugare diferențiată și obținute în stare pură cu ajutorul unei soluții de dextroză (34), mitocondriile conțin 65% proteine, 35% lipide și o cantitate redusă de acid ribonucleic. Fosfolipidele care intră în constituția lor participă la transportul de electroni.

Dispoziția mitocondriilor recunoaște o topografie intracelulară și alta lobulară. În hepatocit, mitocondriile prezintă o relație spațială strînsă cu reticulul endoplasmic granular, care înconjoară parțial mitocondria, se aglomerează în jurul nucleului, de-a lungul suprafeței sinu-

soidale, în vecinătatea picăturilor de trigliceride din citoplasmă. Această dispoziție ar putea sugera o legătură cu oxidarea grăsimilor. Intralobular ele sînt mai numeroase și mai mari în zonele periportale.

**Reticulul endoplasmic**, format dintr-o rețea canaliculară care potențial se continuă cu spațiul extracelular, reprezintă sistemul circulator al celulei. Datorită structurii sale tubulare și veziculare, reticulul endoplasmic realizează o enormă suprafață de membrană pentru schimburile de substanțe. Calea de transport specializată, realizată de canalele reticulului endoplasmic, depășește cu mult atribuțiile unui spațiu care favorizează fluxul macromoleculelor, întrucît multe dintre acestea sînt modificate și completate în timpul transportului. Suprafața de membrană a reticulului endoplasmic în 1 mg de țesut hepatic este de ordinul a 4,2 m<sup>2</sup>. Se diferențiază un reticul endoplasmic granular și unul neted, care se continuă între ele. Reticulul endoplasmic granular se caracterizează prin prezența de granule electronoopace pe suprafață, acestea fiind particule de ribonucleoproteine, descrise de Palade sub numele de ribosomi.

Din suprafața de membrană a reticulului endoplasmic 2/3 este ocupată de ribosomi, pe 1  $\mu^3$  aglomerîndu-se 240—340 asemenea elemente. Un hepatocit conține 9—10 milioane ribosomi (19), formați din subunități de dimensiuni variabile, asamblate una cu alta și separate prin intervale distincte.

Nu toți ribosomii participă la sinteza tuturor proteinelor intramembranare sau de export. Tipurile diferite de specializare a acestora sînt evidențiate de diferențele în structura lor internă, de variațiile în fixarea pe membrană, de influența stării fizice asupra membranei ribo-



somilor și de distribuția lor regională diferită (18).

Reticulul granular este format din cisterne, acoperite de o membrană cu grosimea de 80 Å, mai numeroase în vecinătatea nucleului, a aparatului Golgi, în zonele pericanaliculare și perisinusoidală. În interiorul lobulului cisternele sunt dispuse mai ales în regiunea periportală.

Reticulul endoplasmic granular intervine în sinteza și secreția substanțelor proteice, inclusiv a albuminei. Unitatea funcțională cea mai mică implicată în sinteza proteinelor este polisomul (46). Polipeptidele constituențe ale albuminei sunt aparent sintetizate la nivelul polisomilor care acoperă membrana externă a reticulului endoplasmic și apoi sunt secretate în lumenul acestuia. După desăvârșirea sintezei, albumina este eliberată în veziculele secretoare, de unde este transportată pe fața anterioară a aparatului Golgi.

Sistemul reticulului endoplasmic prezintă o impresiune heterogenitate biochimică, veziculele microsomale conținând diferite enzime. Se apreciază că fiecare veziculă conține cel puțin o moleculă de glucoză-6-fosfatază sau citocrom b<sub>5</sub>. S-au identificat de asemenea două sisteme implicate în transportul electronilor:

- a) sistemul de hidroxilare, localizat în regiunea cu densitate joasă;
- b) sistemul de oxidare NADPH.

Sinteza colesterolului și a trigliceridelor reprezintă funcții principale ale reticulului endoplasmic. Proteinele transportoare de steroli sunt esențiale pentru conversiunea scualenului citosolic în colesterol microsomal. Microsomii mai conțin o substanță poliprenoidă (dolichol, unități 6—23 izopren), care în forma ei fosforilată reacționează cu unele glicoproteine, în acest fel zaharurile hidrosolubile, devenite lipofilice, pot

traversa straturile membranelor lipidice bilamelare. Dolichol-fosfatul de la nivelul aparatului Golgi mediază transferul galactozei din UDP → galactoză în retinol-fosfat. Este posibil ca la nivelul membranei microsomale să se găsească și alți cărași lipidici, care să servească la transportul substratelor neglucidice.

Nu numai proteinele, dar și lipidele urmează calea de secreție aminată: reticul endoplasmic granular — reticul endoplasmic neted — aparat Golgi — sînge. Puține dintre substanțele secretate, ca de exemplu albumina, sînt complet sintetizate la nivelul ribosomilor.

Reticulul endoplasmic neted ocupă un spațiu mai mic decît reticulul granular, cu toate că deține funcții importante în metabolismul glucidelor, lipidelor, nucleotidelor, în conjugarea bilirubinei, detoxificarea medicamentelor și producerea de steroli. Reticulul neted are structură vezicular-sferică, sau structură tubulară (tuburi cu ramificații scurte). Cisternele măsoară 250—400 Å.

Administrarea inductorilor enzimatici, de tipul fenobarbitalului, determină hipertrofia reticulului endoplasmic, însoțită de creșterea citocromului P 450 și P 448. Această hipertrofie se însoțește de creșterea sintezei de fosfolipide și proteine, inclusiv a citocromilor implicați.

Aparatul Golgi, situat la periferia hepatocitului, lângă canaliculii biliari, dar putînd avea și o poziție juxtannucleară, este format dintr-o aglomerare de membrane netede, dispuse paralel de o parte și alta a unor vezicule mici sau a unor vezicule mari, care conțin granule grosolane, osmiofile (23) (fig. 99). Membranele prezintă pe alocuri cisterne, din care derivă veziculele și vacuolele. Saculele și veziculele aparatului Golgi sînt dispuse în grămezi numite dictiosomi. O saculă Golgi este alcătuită





Fig. 99 — Aparatul Golgi.

M — mitocondrie; D — spațiu Disse; GA — aparat Golgi; ER — reticulul endoplasmic; ZK — nucleu; F — picături de grăsime.

dintr-un disc central neperforat și o zonă periferică, fenestrată, asemănătoare unei rețele de tuburi anastomozate. În interiorul cisternelor aparatului Golgi se găsesc niște particule electronodense cu diametrul de aproximativ 300 Å. Aceste particule sînt alcătuite din lipoproteine cu densitate foarte joasă (29, 38, 43). Originea aparatului Golgi este prezumată la nivelul membranei nucleare sau al reticulului endoplasmic.

În jurul aparatului Golgi se găsește un număr de vezicule, unele provenind din reticulul endoplasmic, iar altele chiar din aparatul Golgi. Aceste vezicule alcătuiesc un sistem, denumit GERL, din care derivă unii lisosomi, sistem ce exprimă legătura dintre aparatul Golgi, reticulul endoplasmic și lisosomi. GERL este situat de obicei pe fața concavă a

aparatului Golgi, de care se deosebește prin absența dispoziției paralele a membranelor, prin absența activității tiaminopirofosfatazice și prin prezența fosfatazei acide.

Aparatul Golgi are două funcții esențiale: de sinteză și de transport intern. Desăvîrșește sinteza polizaharidelor, a glicolipoproteinelor și a glicoproteinelor, care înainte de a fi excretate sînt adunate aici și primesc partea glucidică a moleculei lor. Recent, s-a demonstrat că galactoziltransferaza, care deține un rol important în secreția celulară, este localizată la nivelul aparatului Golgi (68). Este implicat de asemenea în asamblarea lipoproteinelor cu densitate foarte joasă, prezente adesea în vezicule. Membranele aparatului Golgi conțin cantități mai mari de colesterol decît reticulul endoplasmic (68). Funcția de transport a aparatului Golgi, demonstrată pentru proteine, implică deplasarea veziculelor Golgi către spațiile Disse.

**Lisosomii**, identificați prin centrifugare diferențială de către De Duve, au diametrul de 0,3—0,5  $\mu$ , structură corpusculară și sînt situați în vecinătatea aparatului Golgi, spre zonele superioare ale hepatocitului. Inveliți de o membrană semipermeabilă de natură lipoproteică, fără criste, lisosomii primari conțin resturi mitocondriale și alți componenți citoplasmici, exprimînd funcțiile de sechestrare, depozitare și hidroliză pe care le îndeplinesc. Pentru exercitarea acestor funcții ei sînt prevăzuți cu un echipament enzimatic hidrolitic, care acționează în mediu acid: fosfatază acidă, ribonuclează, dezoxiribonuclează,  $\beta$ -glucuronidază etc.

Acțiunea fagocitară a lisosomilor interesează atît compușii endogeni, cît și pe cei exogeni. Din acest punct de vedere se diferențiază trei tipuri de lisosomi: autolisosomi, heterolisos-

somi și ambilisosomi. Autolisosomii ar fi dispuși în jurul canaliculilor biliari, sînt înveliți cu o singură membrană și conțin material granular și filamentos rezultat din digestia structurilor celulare, precum și particule de feritină și hemosiderină. Heterofagocitoza se produce de-a lungul spațiului Disse. Substanțele exogene sînt incorporate în vacuole citoplasmice (fagosomi), care se deplasează spre interiorul celulei, unde fuzionează cu lisosomii primari, formînd lisosomii secundari, în care are loc digestia. La sfîrșitul acestui proces rezultă un corp rezidual, care poate rămîne în celulă sau poate fi expulzat după ce a fuzionat cu membrana celulară.

În hepatocit a fost demonstrată deplasarea citoplasmatică a substanțelor, atît în spre suprafața biliară, cît și spre suprafața sinusoidală. Incorporarea materialului prin pinocitoză sau fagocitoză se produce mai ales la nivelul polului sinusoidal prin formarea de vacuole. Prin pinocitoză o parte din spațiul extracelular este înconjurată de membrană (plasmalemă), formînd o vacuolă care este împinsă în interiorul hepatocitului (entropie). Procesul invers, de exteriorizare a vacuolelor formate în interiorul celulei (fagocitoză), se numește secreție sau exotropie. În ambele procese, fața externă a membranei (glicocalixul) este orientată spre interiorul vacuolei de pinocitoză sau fagocitoză.

Granulele secretoare, localizate la nivelul veziculelor cu pereți netezi ale aparatului Golgi, capătă aspect vacuolar în timpul activității secretoare a hepatocitului. În hepatocit în stare normală se găsesc rareori pigmenți endogeni sau exogeni. Prezența pigmentilor ar fi în raport cu activitatea corpiilor denși peribiliari și a granulelor de lipofuscină. Cercetările de electronmicroscopie au

dovedit existența tranziției dintre corpiii denși peribiliari și granulele de lipofuscină (55). Lipofuscină, care este un pigment fluorescent brun-galben, apare în hepatocit consecutiv uzurii și a senescentei și se acumulează în ficat în condițiile unei malnutriții cronice sau a bolilor cașectizante. Granulele de lipofuscină conțin lipide, compuși heminici și melanină. Pigmenții biliari sînt evidențiați în toate formele de icter. Granulele lor nu sînt bine circumscrise, deosebindu-se astfel de granulele de fier. În icterele prin obstrucție pigmentii biliari apar în corpiii denși peribiliari, în canaliculii biliari și în celulele Kupffer.

Hepatocitul este învelit la periferie de o membrană dublă lipidoproteică, care emite microvilozități (fig. 100) ce măresc considerabil suprafața de membrană. Această suprafață este de 20 de ori mai mare în vecinătatea spațiului Disse, subliniind importanța schimburilor metabolice de la acest nivel. Spațiul Disse are grosimi variabile de 0,3—1,5  $\mu\text{m}$ , care ar depinde de dimensiunile microvilozităților. Grosimea membranei este de aproximativ 100 Å. În citoplasma imediat subiacentă suprafeței sinusoidale se găsesc numeroase vezicule cu perete neted și cu diametrul de 10  $\mu\text{m}$ , considerate drept vezicule de pinocitoză și avînd o participare activă la incorporarea macromoleculelor. S-a demonstrat existența unor strînse interacțiuni între constituenții membranei, în special proteinele, și proteinele citosolice de tipul microfilamentelor și microtubilor (28). La nivelul canaliculilor biliari, microvilozitățile sînt subțiri și neramificate, lungi de 0,5  $\mu\text{m}$  și se proiectează în lumenul canalicular (5, 52). Ele manifestă o intensă activitate nucleozidtrifosfatazică, activitate variabilă alcalinfosfa-



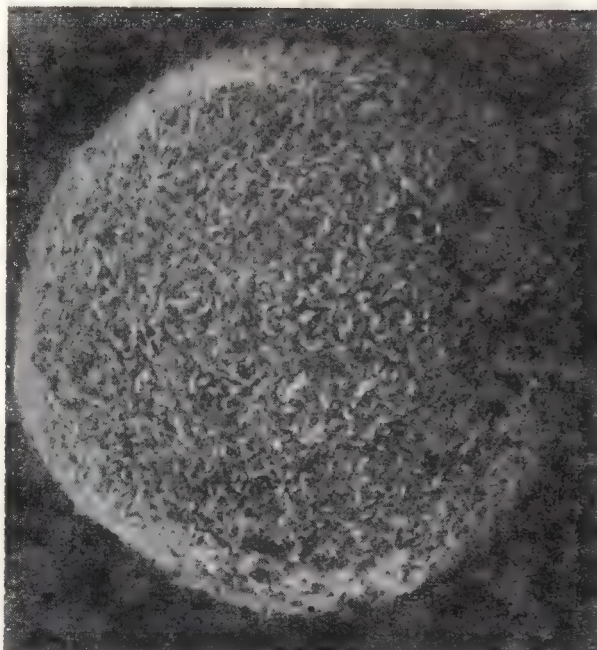


Fig. 100. — Membrana hepatocitului (microvilozități)

cleotidazică, fiind descrisă o polaritate funcțională de membrană, caracterizată prin prezența ATP-azei  $Mg^{2+}$ -dependente și a fosfatazei alcaline la nivelul polului biliar și a citidinmonofosfatazei-Co-dependente la polul sinusoidal (62). Alți componenți enzimatici importanți ai membranei hepatocitare sînt adenilatciclaza și leucinaminopeptidaza. Adenilatciclaza, considerată drept cel mai bun marker al membranei hepatocitare, este un receptor  $\beta$ -2-adrenergic, activat de agoniștii adrenergici: glucagon, PGE 1 și de fluorura de sodiu. Toate aceste enzime dețin un rol important în transportul transmembranal al moleculelor.

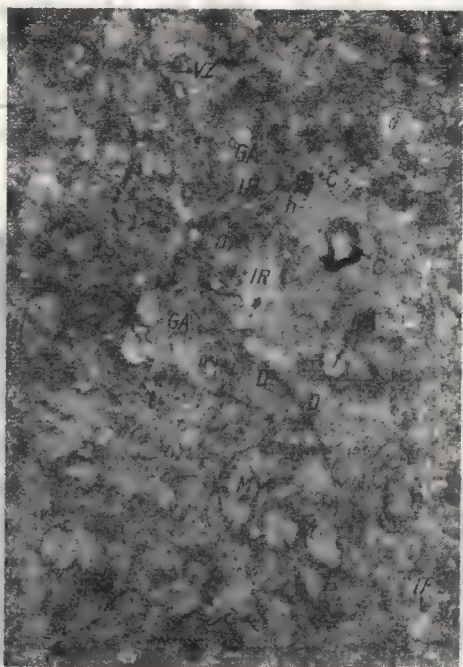
Scanning-electronmicroscopia a diferențiat mai bine suprafața hepatocitului în: suprafața biliară, clivaj interhepatocitar, suprafața sinusoidală și suprafața din vecinătatea capsulei tracturilor portale sau a ve-

tazică și activitate slabă nucleozidmono- și difosfatazică.

La polul biliar membrana se îngroașă, prezentînd un glicocalix proeminent. La acest nivel membranele a două hepatocite se sudează prin punți protoplasmatică, realizînd așa-numiții desmosomi (fig. 101). După alți autori (Pavel, Cossel) spațiile intercelulare nu sînt complet obstruate, existînd comunicații între spațiul Disse și canaliculul biliar. Se cunosc trei tipuri de desmosomi: strînși, intermediari și largi, cei strînși și intermediari se găsesc la nivelul polului biliar, iar cei largi pe fețele laterale ale hepatocitului.

Membrana hepatocitului este prevăzută pe toată suprafața cu activitate 5-nu-

Fig. 101 — Desmosom



nelor hepatice. Suprafața canaliculă este formată din sculptarea în hepatocitele adiacente, delimitând un capilicil biliar, care la acest nivel măsoară de la mai puțin de  $0,05\ \mu$  până la  $1\ \mu$  în diametru. Capilicili din vecinătatea spațiilor porte sînt mai largi. Lumenul capiliculilor înguști este ocupat de către microvili. Deși scanning-electronmicroscopia nu a evidențiat conexiuni directe între canaliculii biliari și spațiile Disse, ramificațiile canaliculilor biliari se extind uneori pînă pe o lungime de  $0,1\ \mu$  la nivelul suprafeței sinusoidale. Prin fotografierea stereoscopică s-au descris ramuri canaliculare intracelulare.

Suprafața intercelulară a membranei hepatocitare este cea mai netedă. Ea este prevăzută cu o varietate de depresiuni și de protruțiuni, cu diametrul de  $0,2\text{--}0,5\ \mu$ , precum și cu numeroase forame mici cu diametrul de  $100\ \text{\AA}$  sau mai puțin, care pot reprezenta deschiderile vacuolelor pinocitare (29, 49). Acestor protruțiuni li se descrie o formă de buton de cămașe și li se atribuie un rol important în fixarea celulară.

Scanning-electronmicroscopia întărește observația că suprafața sinusoidală este mult mai dens acoperită de microvili, care măsoară  $0,1\ \mu$  lărgime și  $0,5\ \mu$  lungime și au la bază mici depresiuni. La nivelul colțurilor hepatocitului suprafața sinusoidală se prelungește în canaliculi, pe o lungime de  $0,1\text{--}0,2\ \mu$ , prelungiri denumite recesuri perisinusoidale.

Suprafața hepatocitară din vecinătatea tracturilor portale conține numeroși microvili neregulați, care măsoară  $0,1\text{--}0,2\ \mu$  în lățime și  $0,2\text{--}0,5\ \mu$  în lungime. Forma acestora se aseamănă cu bastonașele sau frunzele. La acest nivel apar

și suprafețe zdrențuite, care fixează hepatocitul de țesutul conjunctiv adiacent.

Membrana reacționează diferențiat la injurii, la polul sinusoidal prin formare de vacuole fagocitare, iar la polul biliar prin balonizări și distorsiuni ale microvililor. Particulele injectate endovenos sînt rapid incorporate la nivelul marginii sinusoidale. Substanțele străine sînt prompt regăsite în matricea membranei sau în corpii multiveziculari subiacenți. Balonizarea microvililor la polul biliar survine după numeroase injurii (ischemie, colestază, hepatită acută). După 5—15 minute de ischemie, membrana suferă alterări importante, atît de-a lungul canaliculului biliar, cît și la nivelul spațiului Disse. În canalicul pătrund vezicule largi, cu prelungiri care le înconjoară, formînd un veritabil înveliș spiralat (55). În stări hipoxice, în șoc și după electrocutare, apar vezicule mari la polul apical al hepatocitului.

Microvilozitățile hepatocitului diminuează în intoxicații, hepatite alcoolice subacute, ictere congenitale Dubin-Johnson și Gilbert și ficatul de stază. În ciroze se menționează înmulțirea microvilozităților, proces

Fig. 102 — Acinul hepatic





cunoscut sub numele de „microvilozitate“. În necrozele ficatului s-au descris rupturi ale membranei celulare la nivelul polului vascular.

Hepatocitele se dispun sub forma unei aglomerări de formă neregulată, în jurul unui ax complex, alcătuit din arteriola hepatică terminală, venula portă terminală, canaliculi biliari, limfatice și nervi, care emană din structuri preterminale similare, localizate într-un mic spațiu port. În centrul acestor formațiuni se găsește o ramură a venei porte, deci vasul nutritiv, sau chiar spațiul port în întregime, vena centrolobulară fiind situată la periferie. Aceste formațiuni se numesc *acini hepatici* (fig. 102).

### Acinii hepatici

Acinii hepatici simpli sînt dispuși în jurul ramurilor terminale ale venei porte și ale arterei hepatice, care provin din cele mai mici spații Kierman. Între celulele care alcătuiesc acinul și vascularizația acestuia există o relație de zonă. Hepatocitele dispuse în imediată vecinătate a ramurilor vasculare axiale terminale sînt primele care primesc sînge proaspăt, bogat în oxigen și substanțe nutritive. Ele formează zona I, centrul cel mai activ și mai rezistent al acinului, cu cel mai mare potențial regenerativ. Aceste celule sînt bogate în mitocondrii alungite și dispun de un echipament enzimatic adaptat proceselor de oxidoreducere și de glicoliză. Hepatocitele din zona I sînt bogate în UDPG, UDPGT, fosforilază și glucoză-6-fosfatază, enzime prin intermediul cărora participă activ atât la sinteza glicogenului, cît și la glicogenoliză. Activitatea enzimelor respiratorii, mai ales a dehidrogenazei succinice și a citocromoxidazei, este de asemenea

ridicată. Abundența lisosomilor bogăți în fosfatază acidă determină o intensă pinocitoză și favorizează absorbția substanțelor nutritive.

La periferia acinului se găsește zona a III-a adaptată depozitării de glicogen, sintezei de grăsimi și conjugării pigmentilor biliari. Această zonă se caracterizează printr-o activitate crescută a NAD- și NADH-tetrazoliumreductazelor. Sînt celule bogate în microsomi, care participă la metabolismul steroizilor, medicamentelor și substanțelor toxice. Celulele situate în această zonă sînt mai vulnerabile la agresiuni de tipul anoxiei, ischemiei, congestiei și carențelor nutriționale. Zona a II-a este o zonă intermediară între zona I și zona III (fig. 103).

Unitatea morfofuncțională descrisă este acinul hepatic simplu. Aceștia se pot grupa sub forma acinilor complecși, care sînt constituiți dintr-o masă de parenchim, dispusă în jurul ramurilor porte, arteriale și biliare preterminale și alcătuită din aglomerarea a cel puțin 3 acini simpli

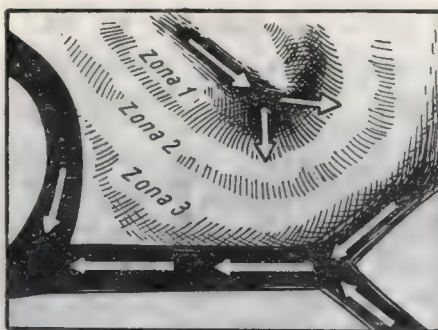


Fig. 103 — Dispoziția zonală a acinului hepatic

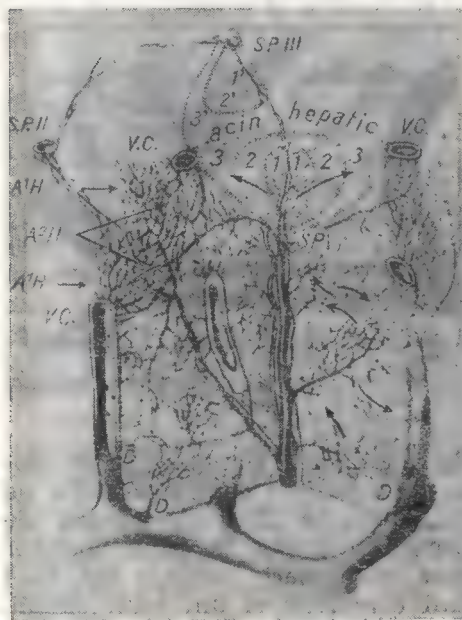
(fig. 102). Acinii complecși se pot asocia, dînd naștere conglomeratelor de acini, formate dintr-un manșon de parenchim dispus în jurul spațiilor porte mai mari, alcătuit din 3—4 acini complecși și din acini simpli.

Aceste spații porț conțin vase mari de irigație și de drenaj, precum și elemente nervoase. Din triada preterminală, în jurul căreia gravitează acinul complex, pornesc ramurile axiale terminale ale acinilor simpli, care intră în structura acinului complex respectiv. În timp ce structurile axiale ale acinilor complecși sînt dispuse perpendicular față de venele centrale, ramificațiile terminale nu se mai supun acestei legi.

Acinul hepatic simplu reprezintă unitatea secretorie a ficatului. Bila elaborată de către acesta este deversată în canaliculul biliar terminal, component al triadei axiale corespunzătoare. Linia de demarcație a fluxului biliar se confundă cu linia de delimitare dintre doi acini.

Arhitectonicii acinoase a ficatului i se opune recent conceptul structurii în coloane, sugerat de către Oamen (49) în baza preparatelor obținute prin injectarea ficatului. Aceste

Fig. 104 — Structura vasculară a ficatului



te preparate demonstrează că în parenchimul hepatic venulele aferente și eferente au un traiect comun, singele traversînd o mică distanță din vasele aferente în cele eferente. Coloanele de hepatocite sînt dispuse în

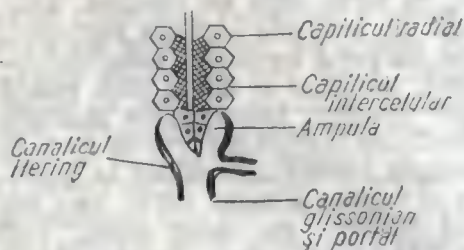


Fig. 105 — Canalele biliare

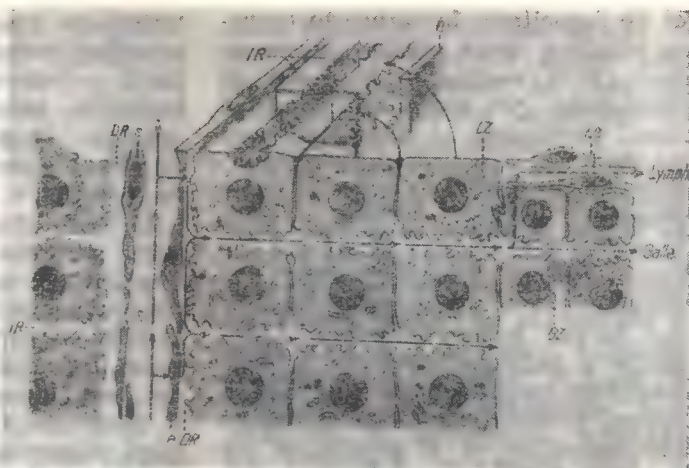
jurul tracturilor portale, precum și în jurul venelor aferente și eferente.

Cadrul arhitectural al ficatului este reprezentat de arborii vasculari aferenți, urmați îndeaproape în ramificațiile lor de către canaliculii biliari (fig. 104). Singele progresează în vena portă odată cu mișcările respiratorii și în artera hepatică prin unde sistolice, iar la nivelul ramurilor terminale și al sinusoidelor se pulverizează ca o fîntînă arteziană. Bila secretată de acini este colectată de canaliculele biliare și drenată în canaliculul biliar terminal, sublobular, lobular și apoi în canalele biliare, care însoțesc vasele aferente (fig. 105).

Coloanele hepatocitare sînt formate din lame alcătuite din mai multe celule, dispuse într-un singur strat și avînd 8—12 suprafețe, din care cel puțin două suprafețe de contact cu vasele sanguine (sinusoide), 1—2 suprafețe de strîns contact cu celulele adiacente și în jur de 2—3 capilicule biliare. Suprafața celulară scăldată de sinusoid este mai mare decît cea în contact cu capiliculele biliare. Lamelele celulare au o direcție radiară și se întretaie din loc



Fig. 106 — Lamele hepatocitare



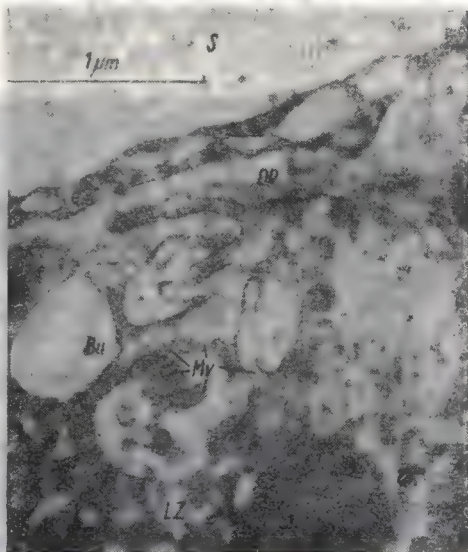
în loc pentru a forma o rețea în ochiurile căreia sînt situate sinusoidale (fig. 106).

### Sinusoidul hepatic

Sinusoidul hepatic este un capilar a cărui structură este adaptată unor schimburi metabolice active și reprezintă unul dintre puținele capilare cunoscute, atât la om cît și la animal, în structura căruia nu există membrană bazală. Peretele sinusoidului hepatic este alcătuit dintr-o lamă citoplasmatică subțire, al cărei diametru măsoară  $200 \text{ \AA} - 1 \mu$ . Aceste lamele sînt prelungirile celulelor endoteliale care alcătuiesc perețele sinusoidal și care reprezintă aproximativ 15% din totalul celulelor hepatice. Celulele sinusoidale sînt prevăzute cu un nucleu care proemină din loc în loc în lumenul sinusoidului (fig. 107). Lamelele protoplasmatiche uneori se unesc sau chiar se suprapun la periferia celei sinusoidale, dar pe alocuri rămîn distanțate, realizînd o serie de ferestre, care facilitează schimburile dintre hepatocit și plasmă. În structura peretelui sinusoidal, în afara celulelor endoteliale, mai intră celulele Kupf-

fer, de formă stelată, prinse de microvilozitățile din spațiul Disse prin lungi pseudopode, cu structură adaptată funcției lor principale de fagocitare a particulelor solide. Unii autori susțin că celulele Kupffer ar fi celule endoteliale „activate” de prezența particulelor solide de adsorbit, situație în care celulele sinusoidelor ar trebui considerate ca un grup omogen, avînd fie rol endotelial, fie

Fig. 107 — Endoteliul sinusoidal



rol de fagocitoză, între aceste extreme existind toate stadiile intermediare. Prin endoteliul fenestrat al sinusoidelor pot trece fără obstacol numai particulele cu diametrul mai mic de  $0,1 \mu$  (lipoproteinele cu densitate foarte mică secretate de către hepatocit, particulele virale etc.). Diametrul porilor este lărgit sub influența radiațiilor, endotoxinelor sau hipoxiei. Prin fuzionarea porilor mici se pot forma porii mari. Altă funcție a celulelor sinusoidale este endocitoza componentilor moleculari, precum și *clearance*-ul și catabolismul bacteriilor și al produșilor lor de metabolism. În endotoxemia sistemică de origine intestinală este incriminată insuficiența celulelor Kupffer.

Lumenul sinusoidal are formă rotundă sau ovală, măsoară  $20-30 \mu$  în diametru și are lungime variabilă de la o specie la alta, la șoarece măsurând  $250 \mu$ . Ferestrele sinusoidale mari măsoară  $1-3 \mu$ , iar cele mici  $0,1 \mu$ . Ferestrele mari sînt mai numeroase și cu diametru mai mare în vecinătatea vărsării sinusoidului în ramurile porte terminale.

Datorită permeabilității crescute a peretelui sinusoidal, acesta este tra-

versat cu ușurință de către plasma sanguină, ceea ce explică, pe de o parte, schimburile active cu celula hepatică, vilozitățile acesteia fiind scăldate de plasma extravazată și, pe de altă parte, concentrația mare în proteine a limfei hepatice.

În jurul sinusoidului, respectiv între peretele acestuia și celulele hepatice vecine, se găsește spațiul perisinusoidal descris de către Disse în 1895. Grosimea acestui spațiu variază între  $0,3$  și  $1,5 \text{ m}\mu$ , în funcție de hemodinamica sistemului portal și de starea funcțională a hepatocitului, dimensiunile microvilozităților acestuia influențînd grosimea spațiului Disse.

Spațiul perisinusoidal este ocupat de o rețea fină de fibre colagene (fig. 108) și de plasma transvazată, formînd astfel un lung spațiu interstițial, care reprezintă locul de origine a limfei hepatice. Conținutul în mucoproteine al acestui spațiu, precum și volumul său variabil în funcție de cantitatea de plasmă extravazată, fac din această zonă a ficatului o barieră și, în același timp, un loc de mari schimburi cu hepatocitul.

Structura ficatului nu poate fi înțeleasă fără a se avea în vedere re-

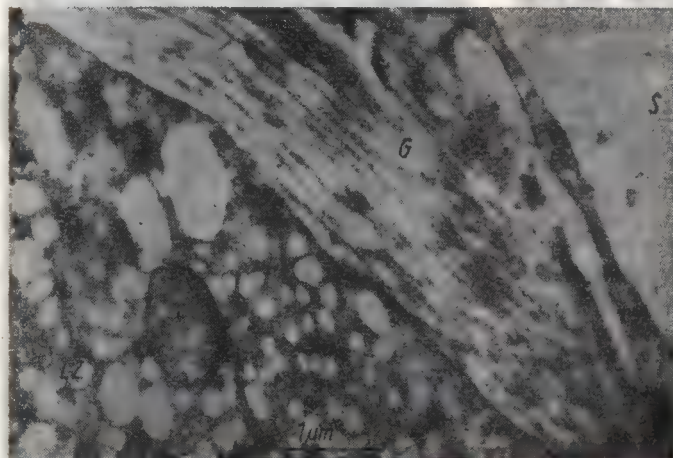


Fig. 108 — Spațiul Disse



lațiile strinse cu irigația sanguină. Singele care perfuzează ficatul are o dublă origine: vena portă și artera hepatică, singele portal și arterial amestecându-se la nivelul sinusoidului și fiind drenat în final de către venele suprahepatice. Vena portă, care colectează singele din splină (20—30%), pancreas, colecist și intestin (cu excepția părții inferioare a rectului), furnizează 80% din debitul sanguin al ficatului, cu o saturație în oxigen de 60%, în timp ce artera hepatică aduce restul de 20%, cu o saturație în oxigen de 99%.

Peretele venei porte este format din endoteliu, membrană bazală și adventice. Suprafața endotelială este mai netedă decât cea a endoteliului arterial, deși la nivelul venulelor contractate se pot observa câteva încrețituri. Suprafața endotelială conține rare microvilozități amputate și numeroase depresiuni sau găuri, cu dimensiuni atât de reduse încât se află la limita de rezoluție a scanning-electronmicroscopiei, fiind considerate drept ferestre pinocitare. În unele vene, foramele de la nivelul endoteliului sînt de dimensiuni variabile.

Venei porte i se descriu ramuri conducătoare și ramuri axiale de distribuție. Derivațiile terminale ale ramurilor conducătoare formează vasele axiale ale acinilor, avînd diametrul de aproximativ 20  $\mu$ . În pereții acestor vase nu se găsesc fibre musculare netede și ca atare nu există un sfîcter muscular la originea sinusoidului, ci niște celule endoteliale mari, care reglează fluxul sanguin prin mișcări succesive de contracție și dilatare.

Ramurile de distribuție se arborizează la extremitatea distală și se golesc în rețeaua adiacentă de sinusoid, care au o lățime de 6—30  $\mu$ , putînd crește pînă la 180  $\mu$ . Fluxul sanguin în sinusoid, sub forma unor

unde pulsatile, este determinat de gradientul de presiune dintre vasul aferent și cel eferent, de unda pulsatilă și de efectele mișcărilor respiratorii asupra ficatului.

Grupurile de sinusoid lucrează asincron, numai 25% dintre ele fiind active, în timp ce restul sînt în repaus sau depozitează sînge. Volumul de sînge care circulă prin sinusoid este reglat de sfîcterele de intrare și cele de ieșire, sfîcterul de intrare fiind situat la locul de confluență dintre ramurile porte terminale și arteriolele terminale, iar sfîcterul de ieșire fiind localizat la deschiderea sinusoidului în vena centrolobulară sau la nivelul canalelor colectoare. Fluxul arterio-lar, intermitent și reglat de sfîctere, explică faptul că singele portal, care circulă sub o presiune redusă, poate străbate un organ închis într-o capsulă fibroasă și supus presiunii arteriale mai mari.

Ramurile axiale ale arterei hepatice se divid într-un plex general la nivelul spațiilor porte, un plex capilar peribiliar și în capilare arteriale, care se varsă direct în sinusoid. Unele arteriole scurtcircuitează plexul pericanalicular, vîrsîndu-se direct în vena portă terminală, prin jeturi pulsatile puternice. Deschiderea tuturor arteriolelor se face în exclusivitate la nivelul zonei I-a și acinilor.

Venulele hepatice terminale colectează singele din acini și îl transportă prin intermediul venelor suprahepatice în circulația cavă. Ele sînt situate la punctul terminal al microcirculației acinoase și au o structură parietală identică cu a venulelor porte terminale, dar conțin un număr mai redus de pericite și de fibre reticulare. Tunica endotelială este prevăzută cu membrană bazală.

*Limfa hepatică* se formează la nivelul spațiului Disse prin transvazarea plasmăi din sinusoidale. O parte din aceasta reintră în circuitul sinusoidal, în timp ce altă parte rămâne în spațiul Disse și circulă în contracurent cu circuitul sinusoidal, formând astfel limfa hepatică. Ficatul dispune de două rețele limfatice: o rețea profundă sau hilară, care drenează 80% din limfa hepatică și o rețea superficială sau suprahepatică, ce drenează limfa subcapsulară, pericapsulară și veziculară. Primele vase limfatice apar în ficat la periferia lobulului și în spațiile porte ca niște fante cu pereți diafani, presărați din loc în loc cu câte un nucleu, care atestă structura lor endotelială. Canalele limfatice pătrund în spațiile porte, unde devin vizibile, fiind cunoscute sub numele de spațiile Mall. Vasele limfatice care însoțesc ramurile arterei hepatice și ale venei porte conduc limfa în ganglionii din hilul ficatului. În pediculul hepatic se găsesc 25—35 vase limfatice și câteva stații ganglionare intermediare, de unde limfa este condusă în cisterna Pecquet și apoi în canalul toracic, care drenează zilnic 600—800 ml limfă hepatică.

Rețeaua limfatică superficială, care drenează limfa subcapsulară și veziculară, dispune de vase limfatice subcapsulare, care se unesc în câteva colectoare, prin care limfa drenează către ganglionii mediastinali. Între cele două rețele limfatice din ficat există comunicații largi cu posibilități de supleare.

Rețeaua vasculară și biliară formează trama în jurul căreia se dispune parenchimul hepatic. Rețeaua vasculară intrahepatică se întinde de la aferentele venoase și arteriale, intermitent active, la venele suprahepatice, de drenaj continuu, trecând printr-o largă ecluză sinusoidală. Sinusoidalele sînt prevăzute cu sfinctere

de intrare și de ieșire, care reglează debitul, viteza și saturația în  $O_2$  ale singelui. Datorită jocului sfincterian și vasomotor, curențele arteriale și portal, ajunse în același compartiment sub o remarcabilă diferență de presiune, își favorizează reciproc fluxul. Fluxul portal, intermitent cu mișcările respiratorii și jeturile arteriolare sistolice, dispersează singele în sinusoidale ca o veritabilă fințină arteziană.

S-a demonstrat existența unei relații sincrone între fluxul arterial hepatic și fluxul biliar. Stimularea colerezei mărește și ea fluxul arterial hepatic. Reglarea microcirculației hepatice de către sărurile biliare contribuie la adaptarea fluxului sanguin hepatic pentru activitatea metabolică crescută din perioada de digestie.

## Sistemul biliar

Sistemul biliar începe printr-o rețea de șanturi care înconjoară hepatocitul. Săpate în 2—3 hepatocite adiacente, aceste șanturi realizează capiliculele biliare cu diametrul sub 1  $\mu m$ , lipsite de perete propriu, dar rezistenți la dilacerare din cauza îngroșării membranei citoplasmice la nivelul lor și a prezenței barelor terminale. Lumenul capiliculelor biliare este umplut de microvilozități acoperite de un strat mucopolizaharidic (glicocalix). Prezența microvilozităților mărește considerabil suprafața de schimburi active hidroelectrolitice, astfel încît într-un gram de țesut hepatic suprafața atinge 70  $cm^2$ , iar pentru întreg ficatul aproximativ 10  $m^2$ . Închise la extremitatea lor terminală, capiliculele biliare converg spre ducturile canaliculare biliare cu perete propriu, constituit din celule endoteliale, sudate între ele prin bare terminale,



cu microvilozități la nivelul suprafeței luminale și separate între ele spre baze prin mari spații intercelulare.

Canalele lobulare se unesc în spațiile porte și formează canale interlobulare, care avînd celule similare cu cele ductale sînt înconjurate de o rețea vasculară puternică, dovadă că bila descărcată de hepatocite suferă importante modificări în traiectul canalelor, ca urmare a proceselor de secreție și reabsorbție. În ultimă instanță bila se colectează în canalele hepatice drept și stîng, primele ramuri ale căilor biliare extrahepatice. Din unirea celor două canale hepatice rezultă canalul hepatic comun, care se continuă cu canalul coledoc, realizînd împreună *calea biliară principală*. Canalul hepatic drept drenează cea mai mare parte a bilei din lobul drept al ficatului, iar canalul hepatic stîng colectează bila din lobul stîng, lobul pătrat și din cea mai mare parte a lobului Spiegel. În 38% din cazuri canalul hepatic drept lipsește, fiind înlocuit de două canale sectoriale, unul paramedian și celălalt lateral, care se varsă direct în canalul hepatic comun. Ambele canale hepatice pot să primească la nivelul hilului un număr variabil de canale biliare accesorii.

### Canalul hepatic comun

Canalul hepatic comun, care se întinde de la unirea celor două ramuri hepatice pînă la unirea cu canalul cistic, de unde ia naștere canalul coledoc, are lungimea variabilă între 1—5 cm (în medie 2—3,5 cm) și diametrul între 0,4—1,5 mm (în medie 0,8 mm). Unirea cu cisticul se poate face fie foarte aproape de hil, în cazul unui cistic scurt, fie la distanță mai mare de hil, situație în care cele două canale au inițial un

traiect paralel, pentru ca în cele din urmă să se încrucișeze, încît canalul cistic apare mai întîi lateral și apoi medial față de canalul hepatic comun.

Din punct de vedere structural, canalelor hepatice li se descriu două tunici: tunica internă, mucoasă și tunica externă, elastică, mai mult sau mai puțin bogată în fibre musculare. Tunica internă, alcătuită dintr-un epiteliu cilindric, cu celule cu protoplasmă granulară, nu prezintă vilozități, dar conține numeroși diverticuli laterali cu aspectul unor cripte mucoase. Glandele mucoase sînt numeroase, putînd ajunge pînă la nivelul adventiceii. Tunica externă este formată din fascicule de țesut conjunctiv, diferit încrucișate, unite între ele prin numeroase fibre elastice, și din fibre musculare cu dispoziție spiralată. Rolul fibrelor musculare ar fi de a contribui la transportul bilei prin mișcările peristaltice ale acestui dispozitiv spiralat și de a forma un baraj pentru refluxul bilei în hepaticul comun.

### Canalul coledoc

Canalul coledoc continuă direcția canalului hepatic comun, îndreptîndu-se de sus în jos și din afară înăuntru spre porțiunea I a duodenului. Lungimea sa este variabilă între 1,5 și 9 cm (în medie 5 cm), în funcție de nivelul unirii canalului hepatic comun cu cisticul, iar diametrul, de asemenea variabil, este în medie de 4—5 mm. În porțiunea terminală, pe o lungime de 11—27 mm, coledocul se îngustează mult, luînd un aspect infundibuliform, la acest nivel fiind înconjurat de sfincterul Oddi. Topografic, coledocului i se descriu patru segmente: supraduodenal, cu o lungime de circa 10 mm, retroduodenal, situat înapoia primei porțiuni a duodenului, cu o lungime



de 25 mm, pancreatic, în raport cu porțiunea posterioară a capului pancreasului lung de 25 mm și intra-duodenal cu o lungime de 10—12 mm.

La nivelul duodenului II coledocul se unește cu canalul pancreatic major, formînd canalul coledoco-pancreatic, care străbate oblic peretele duodenului și, prin ampula Vater, se deschide în lumenul duodenal. Implantarea coledocului în duoden se face de cele mai multe ori în porțiunea mijlocie a duodenului II, la 3—4 cm de pilor. Există unele variante în care coledocul se deschide în porțiunea inferioară a duodenului II sau chiar în duodenul III, după unii autori aceste dispoziții fiind mai frecvente decît topografie clasică. Coledocul lung se implantează de regulă la nivelul genunchiului inferior al duodenului în unghi drept, oferind posibilitatea refluxului în căile biliare. O variantă mai rară este deschiderea coledocului la nivelul genunchiului superior al duodenului, observată în cazul coledocului scurt, cînd implantarea se face tot în unghi drept. Coledocul scurt expune mai frecvent decît coledocul lung la reflux duodeno-biliar, întrucît acesta nu este protejat de prezența sfincțerelor Kapandji și Ochsner, cum este coledocul lung.

Segmentul intraduodenal al coledocului descrie un traiect oblic, datorită clivării straturilor musculare: stratul longitudinal formează o butonieră, iar stratul transversal înconjoară coledocul pentru ca apoi fibrele sale să treacă peste el, să-i descopere fața posterioară, care în acest fel ajunge în contact cu mucoasa. Dispoziția oblică a coledocului terminal se opune refluxului duodeno-biliar, indiferent de variațiile presiunii duodenale. Configurația și forma acestui segment depind de rapor-

turile coledocului cu canalul Wirsung. Cel mai frecvent, cele două canale au o cavitate comună, ampula Vater sau diverticulul duodenal, avînd diametrul variabil între 6/4—7/5 mm. Forma sa este asemănătoare cavității uterine, coarnele corespunzînd celor două canale, iar colul deschiderii în duoden la nivelul papilei. Deschiderea independentă a celor două canale în duoden este o variantă mai rară. În această situație configurația internă a coledocului este simplă, ca o cavitate îngustă asemănătoare unei flăcări de luminare răsturnată.

Coledocul are o structură similară celei a canalului hepatic comun:

a) tînica internă, reprezentată de mucoasă, care formează pliuri longitudinale, este constituită dintr-un corion foarte subțire și elastic, acoperit de un epiteliu cu un singur strat de celule cilindrice, care se termină la nivelul lumenului printr-un plattou striat. Mucoasa este prevăzută cu diverticuli în „deget de mînușă” și cu numeroase glande seromucoase, tubulare sau tubulo-alveolare, asemănătoare glandelor Brunner:

b) tînica externă este conjunctivo-fibro-musculară, țesutul conjunctiv, bogat în fibre elastice, este localizat de predilecție în treimea mijlocie și externă a peretelui, iar fibrele musculare, cu dispoziție spiralată, subțiri și puțin numeroase în porțiunea proximală a coledocului, sînt mai bine reprezentate în segmentele distale ale acestuia. Fibrele musculare, pe măsura apropierii de sfincterul Oddi, iau dispoziția circulară și apoi longitudinală, realizînd forma de tirbușon.

Dispoziția spiralată a fibrelor musculare la nivelul căii biliare principale favorizează motilitatea canalului hepato-coledoc. Astfel, la nivelul hepaticului comun, fibrele circu-



lare determină îngustarea lumenului și alungirea canalului, în timp ce la nivelul coledocului, fibrele cu dispoziție predominant longitudinală determină lărgirea și scurtarea sa. Segmentul intraduodenal al coledocului este prevăzut cu un aparat sfincterian propriu, cunoscut sub numele de sfincterul Oddi. Deschiderea lui în lumenul duodenal se face la nivelul papilei, căreia i se descrie un orificiu papilar foarte mic, un pli arciform al mucoasei duodenale în porțiunea superioară a papilei și o proeminență de mucoasă ce se împarte în două pliuri verticale divergente, situate în porțiunea inferioară a papilei. Partea duodenală este prevăzută cu o serie de pliuri cu topografie longitudinală —, pliurile intrapapilare.

Sfincterul Oddi i se descriu trei porțiuni:

— sfincterul comun, care înconjoară ambele canale (coledoc și Wirsung);

— sfincterul propriu al coledocului, căruia i se descriu două segmente: unul inferior, alcătuit din fibre circulare, care trec din polul superior al ampulei în peretele duodenului, și unul superior, format din îngroșarea fibrelor musculare transversale în jurul coledocului;

— sfincterul propriu al canalului Wirsung.

Rolul sfincterului Oddi este de a împiedica refluxul conținutului duodenal în canalele hepato-pancreatice. Orice modificare a acestui sfincter (hipertrofie sau scleroză) determină jenă în evacuarea bilei și/sau a secreției pancreatice, sau reflux discontinuu al conținutului unui canal în celălalt, tulburări ce pot sta la baza unor pancreatite acute sau cronice și a inflamațiilor biliare.

Calea biliară accesorie este reprezentată de vezicula biliară și canalul cistic.

## Vezicula biliară

Vezicula biliară, rezervorul biliar care depozitează bila între prinzuri, este situată pe fața inferioară a ficatului în foseta cistică, are formă de pară, lungimea 8—10 cm, lărgimea 3—4 cm și capacitate de 40—50 ml.

Veziculei biliare i se descrie: un fund rotunjit, un corp a cărui față superioară aderă de ficat iar fața inferioară este acoperită de peritoneul parietal, un infundibul și un col. Importanța colului este marcată prin prezența unui dispozitiv interior alcătuit din trei valvule: o valvă mare situată între infundibul și col, care este și cea mai importantă, a doua slab dezvoltată situată la mijlocul pilniei și a treia situată la începutul cisticului, alcătuită dintr-un pli mucos circular, care poate fi considerat drept prima valvă a lui Heister. La extremitatea inferioară colul veziculei biliare se continuă cu canalul cistic fără nici o demarcație netă.

Din punct de vedere structural veziculei biliare i se descriu trei tunici: mucoasă, dublată de un înveliș subepitelial, fibromusculară, dublată de un înveliș subseros și seroasă.

Mucoasa este formată dintr-un strat unic de celule cilindrice, fără platou striat, dar cu microvilozități acoperite de un strat polizaharidic. Aceste celule înalte și cu nucleu central, sînt sudate între ele în regiunile apicale prin bare terminale, în timp ce în părțile inferioare sînt separate prin spații intercelulare în care se observă fine proiecții citoplasmice. În afara acestor celule cilindrice, care sînt cele mai numeroase, în structura mucoasei mai intră rare celule în formă de creion și celule bazale, ale căror funcții nu sînt încă cunoscute. Mucoasa cole-

cistului este săracă în glande, acestea fiind prezente numai în regiunea colului sub forma unor glande tubulo-alveolare cu epiteliul cuboid și clar, secretante de mucus. O altă particularitate a mucoasei veziculare este absența muscularii mucoasei și prezența a numeroase pliuri, dintre care majoritatea dispar când vezicula se destinde.

Tunica musculară este alcătuită din fibre musculare netede, dispuse longitudinal, oblic și transversal, întretăiate de fibre conjunctive și elastice. La unirea veziculei biliare cu canalul cistic se observă în 75% din cazuri o îngroșare a tunicii musculare, cunoscută sub numele de „sfincterul Lütken”. Pe fața externă, tunica musculară este dublată de un înveliș fibros, bogat vascularizat, cu rol de protecție față de schimbările volumetrice ale colecistului.

Seroasa, care face parte din peritoneul hepatic, constituie învelișul seros al veziculei biliare, acoperind porțiunea inferioară a acesteia.

### Canalul cistic

Canalul cistic ia naștere la nivelul colului vezicular, are un traiect în formă de S, îndreptându-se spre extremitatea inferioară a canalului hepatic, cu care se unește pentru a forma canalul coledoc. Traiectul, rapoartele și modul de terminare ale cisticului sînt supuse unor numeroase variante.

Cisticul este alcătuit dintr-un segment superior, moniliform, despărțit incomplet de col prin valvula Heister care proemină în lumen, și un segment inferior cu aspect neted. Valvula Heister menține forma cisticului, opunându-se cederii acestuia și joacă rol de amortizare a presiunii biliare. În lumenul cisticului se gă-

sesc mai multe așa-zise valve Heister, falduri spiralate ale mucoasei, formate din lungi pliuri de țesut conjunctiv avînd la bază o bandă de țesut muscular, care opun o rezistență scăzută trecerii bilei și nu par a împiedica fluxul prea rapid al bilei.

### Vascularizația căilor biliare

Vascularizația arterială a căilor biliare este asigurată de artera hepatică comună, care la o distanță variabilă de ficat se divide în două ramuri, dreaptă și stîngă. Din ramura stîngă a arterei hepatice se desprinde artera cistică, care după un traiect inițial înapoia hepaticului, intră în colul veziculei. Există variante anatomice numeroase ale traiectului și ale rapoartelor arterei hepatice cu canalele hepatice, precum și ale modului de formare a arterei cistice.

Venele structurilor biliare formează un plex venos în jurul hepatocoledocului și al canalelor biliare.

### Inervația ficatului și a căilor biliare

Inervația ficatului și a căilor biliare este furnizată de simpatic, parasimpatic și frenicul drept. Fibrele simpatice, provenind din segmentele medulare D<sub>7</sub>—D<sub>10</sub>, ajung prin nervii splanhnici la ganglionul celiac, unde unele fibre fac sinapsa, iar altele fac sinapsa în ganglionii hilului hepatic. Fibrele parasimpatice ajung la ficat prin ambii nervi vagi și apoi formează plexuri în jurul arterelor și al canalelor biliare. Ramurile arterelor hepatice primesc numai fibre simpatice, canalele biliare și colecistul au o inervație vegetativă dublă (simpatică și parasimpatică), iar hepatocitele nu sînt inervate direct. Afe-



rența dureroasă a ficatului și căilor biliare este asigurată de fibre aferente simpatiche care străbat ganglio-

nul celiac și intră apoi în nervii splanhnici și, în parte, de fibre care intră în frenicul drept.

## Secreția și compoziția bilei

Bila — produsul de secreție externă a ficatului — este rezultatul activității hepatocitelor, care primesc la polul sinusoidal diverși constituenți plasmatici, pe care îi elimină la polul biliar, împreună cu alți compuși pe care îi sintetizează. Secrețată permanent cu un debit mediu de 15 ml/kg corp/24 ore (0,5 ml/min), sau 700—1200 ml/24 ore, bila se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, de unde este eliminată în duoden în timpul digestiei.

### Compoziția bilei

Compoziția bilei este foarte complexă, existând diferențe importante între bila hepatică și cea veziculară

(tabelul XII), deoarece în timpul cît stagnează în colecist au loc nu numai o concentrare prin reabsorbție de apă (16% pe oră), dar și modificări calitative, ca urmare a secreției de cationi ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) și mucus și a absorbției de anioni ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ).

Bila hepatică este o soluție apoasă de substanțe organice și electroliti, avînd pH-ul cuprins între 5,7 și 8,6, greutate specifică 1 008—1 016, presiune osmotică 299—311 mOsm/l. Bila este alcătuită în proporție de 97% din apă și restul de 3% din substanțe solide: săruri biliare 1%, anioni anorganici 0,8%, mucină și pigmenți 0,5%, săruri 0,15%, colestero 0,1%, lecitină 0,1%, alte lipide 0,1% etc.

### Acizii biliari

Acizii biliari reprezintă principallii constituenți organici ai bilei, atît din punct de vedere cantitativ, deoarece constituie pînă la 50% din reziduul uscat, cît mai ales funcțional, cunoscut fiind rolul lor fundamental în digestia și absorbția lipidelor. Sintetizați în ficat din colestero 1, acizii biliari sînt acizi carboxilici, avînd în structura lor nucleul ciclopentanofenantrenic și un lanț lateral alcătuit din 3—9 atomi de carbon, terminat cu un grup carboxilic. Molecula lor este constituită din nucleu și cîteva grupări metilice, iar grupările hidroxil și carboxil sînt situate de aceeași parte a moleculei. Ca urmare, acizii biliari sînt amfifili, deoarece grupările hidroxil și carboxil sînt hidrofili, iar nucleul și

TABELUL XII

#### COMPOZIȚIA BILEI HEPATICE ȘI VEZICULARE

(ADAPTAT DUPĂ MINAIRE ȘI LAMBERT, 1976  
ȘI NIEDERLE, 1981)

Constituent	Bila hepatică	Bila veziculară
Greutate specifică	1 008—1 016	1 008—1 059
pH	5,7—8,6	6,1—8,6
Apă (procentual)	97—98%	84%
Acizi biliari (mM)	24—42	290—340
Bilirubină (g/l)	0,2—0,7	0,5—1,0
Colesterol (g/l)	0,8—1,8	1—9
Lecitine (g/l)	2,5	3,5
Proteine (g/l)	1,8	4,5
$\text{Na}^+$ (mM)	175	220—340
$\text{K}^+$ (mM)	6	6—10
$\text{Ca}^{2+}$ (mM)	6	25—32
$\text{Cl}^-$ (mM)	55—107	1—10
$\text{HCO}_3^-$ (mM)	34—65	0—17

grupările metil sînt hidrofobe. La concentrații reduse moleculele de acizi biliari nu reacționează între ele dar, pe măsura creșterii concentrației se atinge un punct cînd moleculele se agregă, constituind micelii — concentrația critică micelară —, regiunile hidrofobe ale miceliilor interacționînd una cu alta și regiunile hidrofile interacționînd cu moleculele de apă.

Acizii biliari principali, derivați ai acidului colanic, sînt: acidul colic, acidul chenodeoxicolic, acidul deoxicolic și acidul litocolic, diferențele dintre ei fiind date în special de numărul de grupări hidroxilice (3 în

și, consecutiv, solubilitatea în lichidele alcaline duodenale. Acizii colic și chenodeoxicolic, care reprezintă aproximativ 80% din totalul acizilor biliari, sînt sintetizați de către ficat, de aceea sînt denumiți acizi biliari primari. Prin dehidroxilarea lor în intestin, sub influența enzimelor bacteriene, rezultă acizii biliari secundari: acidul deoxicolic din acidul colic și acidul litocolic din acidul chenodeoxicolic. Acidul deoxicolic este ușor resorbabil din intestin, de aceea se găsește în cantități ridicate în bilă, în timp ce acidul litocolic, foarte puțin solubil, se absoarbe în cantități minime, fiind eliminat în cea mai mare parte prin scaun.

În duoden sărurile biliare constituie micelii mixte — agregate polimoleculare inframicroscopice —, solubilizînd acizii grași cu lanț mijlociu și lung, colesteroiul, fosfolipidele și monogliceridele și permițînd resorbția lor din intestin. Pe măsură ce se resorb lipidele, miceliile își pierd progresiv conținutul lipidic, iar sărurile biliare nemodificate ajung în ileonul terminal, unde sînt reabsorbite rapid și în cea mai mare parte și sînt readuse la ficat — circulația enterohepatică. Resorbția intestinală a acizilor biliari este activă și mai intensă pentru sărurile biliare cele mai ionizate, în special pentru conjugatii acizilor colic și chenodeoxicolic.

Concomitent, are loc și o rezorbție pasivă, prin difuziune, a unei cantități reduse de acizi biliari (pînă la 10% din totalul circulației enterohepatice). Formele neionizate ale acizilor biliari se resorb pasiv de 6

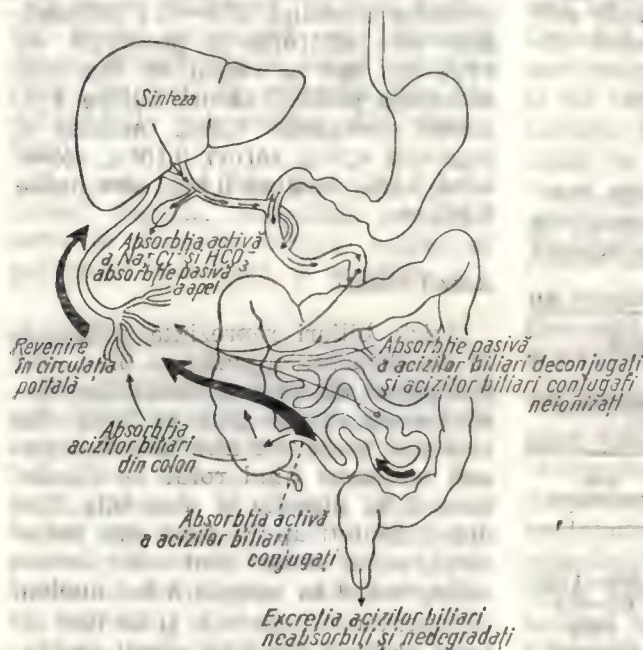


Fig. 109 — Circulația enterohepatică a acizilor biliari (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

acidul colic, 2 în acizii chenodeoxicolic și deoxicolic și una în acidul litocolic). În bilă acizii biliari se găsesc în cea mai mare parte conjugați cu aminoacizii taurina și glicocolul, astfel crescînd hidrofilia lor



ori mai rapid. În jejunul proximal, unde pH-ul poate fi foarte scăzut, resorbția pasivă este foarte redusă, majoritatea sărurilor biliare fiind sub formă conjugată, în timp ce în colon, sărurile biliare fiind puternic deconjugate, resorbția pasivă este intensă mai ales sub formă neionizată.

Sărurile biliare care nu au fost resorbite, se leagă de bacterii și de fibrele vegetale insolubile, fiind eliminate prin scaun, sau suferă deconjugarea sub influența bacteriilor colice, glicocolul fiind absorbit și acizii biliari primari fiind transformați prin  $\alpha$ -dehidroxilare în acizi biliari secundari, care sînt parțial resorbiți și parțial transformați în produși neresorbabili care se elimină prin scaun. Circuitul enterohepatic al acizilor biliari permite ca pool-ul lor să fie doar de aproximativ 3 g, cu toate că zilnic circulă cantități de 5—10 ori mai mari. Prin scaun se elimină doar aproximativ 0,5 g pe zi, cantitate înlocuită prin sinteza hepatică (fig. 109).

### Fosfolipidele

Fosfolipidele reprezintă aproximativ 20% din lipidele biliare și au ca reprezentant principal lecitinele (96% din total). Avînd gruparea fosfatidilcolină hidrofilă și lanțuri de acizi grași hidrofobi, fosfolipidele sînt de asemenea amfifile. Cu toate acestea, fosfolipidele nu sînt solubile în apă, ci formează cristale lichide, care se umflă în soluție, iar în prezența sărurilor biliare se sparg și se solubilizează ca un component al miceliilor (1 mol de săruri biliare solubilizează 2 moli de lecitină). Mai mult, combinația sărurilor biliare cu fosfolipidele favorizează solubilizarea altor lipide (colesterol).

Lecitinele biliare sînt sintetizate în reticulul endoplasmic neted al he-

patocitelor, dintr-un fond comun cu refacere rapidă, independent de cel al fosfolipidelor generale. Fosfolipidele nu sînt supuse circulației enterohepatice, dar sinteza lor depinde de circulația enterohepatică a acizilor biliari, diminuînd în condițiile întreruperii acesteia.

### Colesterolul

Colesterolul, care reprezintă doar aproximativ 4% din totalul solidelor biliare și 6% din greutatea lipidelor biliare, este un constituent important pentru că prin excreția sa pe această cale contribuie la reglarea depozitelor de colesterol ale organismului. În bilă colesterolul se află în special sub formă neesterificată și este solubilizat în prezența sărurilor biliare și a fosfolipidelor, ca un component al miceliilor.

Produs de către ficat, colesterolul se elimină prin bilă atît ca atare (59%), cît și sub formă sărurilor biliare (41%), care se sintetizează pornind de la colesterol. Sinteza hepatică a colesterolului prezintă importante variații nictemerale, din cauza unei enzime ( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA-reductază), care intervine în colesterolosinteză și care, la rîndul său, se sintetizează cu mari alternanțe circadiene, procesul fiind influențat și de colesterolul provenit din intestin prin intermediul limfei.

Colesterolul poate fi eliminat numai după ce intră în constituția miceliilor mixte, de aceea, excreția sa biliară depinde de secreția sărurilor biliare și a fosfolipidelor. Dar există și o anumită cotă de colesterol care se excretă independent de sărurile biliare și de lecitine, deci, și de formarea de miceli. Ajuns cu bila în intestin, colesterolul este parțial recuperat printr-un circuit enterohepatic, iar restul se elimină prin scaun, metabolizat în coprostanol.

## Pigmenții biliari

Pigmenții biliari, care reprezintă aproximativ 2% din totalul substanțelor solide din bilă, sînt produși finali ai catabolismului hemoglobinei. La om principalul pigment biliar este bilirubina, descărcată în condițiile unei hemolize fiziologice în bilă, în cantități constante de aproximativ 300 mg/24 ore. Cea mai mare parte a bilirubinei biliare (80%) provine din distrugerea în celulele sistemului reticulohistiocitar și intravascular, a eritrocitelor îmbătrinite; o parte redusă rezultă din distrugerea intramedulară a hemoglobinei excedentare și a unor hematii tinere și o cotă foarte mică este furnizată de catabolismul metaloporfirinelor nehemoglobينية (citocromi, catalaze etc.), în majoritate de origine hepatică.

Sub formă liberă bilirubina este insolubilă în apă, dar în bilă 99% din bilirubină se află conjugată cu acidul glucuronic, forma de glucuronid fiind hidrosolubilă. Sintetizată în celulele Kupffer, sau adusă de sînge sub forma unui complex ușor dissociabil cu albuminele, bilirubina neconjugată este captată activ de către hepatocite la nivelul polului lor biliar și, după ce este legată în cea mai mare parte cu niște proteine acceptoare citoplasmatică (ligandinele Y și Z), este conjugată la nivelul reticulului endoplasmic neted cu una sau cu două molecule de acid glucuronic. Un rol important în cadrul proceselor de conjugare a bilirubinei deține glucuroniltransferaza, care facilitează transferul acidului glucuronic de pe acidul UDP-glucuronic pe bilirubină. Deficitul acestei enzime la naștere explică, cel puțin parțial, icterul fiziologic al nou-născutului, inhibiția enzimei de către un factor

plasmatic (3  $\alpha$ , 20  $\beta$ -pregnandiol) constituie cauza icterului Lucey-Driscoll, iar deficitul total al acestei enzime produce icterul Crigler-Najjar.

Excreția biliară a bilirubinei, în cea mai mare parte ca diglucuronid și în cantitate redusă ca monoglucuronid și complexe cu dizaharide (hexoză-acid uronic; acid glucuronic-acid uronic; acid glucuronic-glucoză), se realizează activ, printr-un transportor specific, saturabil, pentru care bilirubina intră în competiție cu alte substanțe ce se elimină de asemenea prin bilă (BSP).

În intestin bilirubina este redusă sub acțiunea florei microbiene în mai mulți compuși, care se vor elimina prin scaun (stercobilinogen), iar o cantitate mică din acești produși se reabsorb și ajung la rinichi care îi elimină în cantități minime (urobilinogen).

Prin bilă se mai elimină zilnic aproximativ 1 g/l *proteine*, unele de proveniență plasmatică, avînd o concentrație biliară cu atît mai mare cît greutatea lor moleculară este mai mică, altele nonplasmatică, dintre care două caracteristice bilei (bili-prealbumina și  $\alpha_1$ -biliproteina). Bila mai excretă și diverse alte substanțe, unele de origine endogenă (hormoni, produși de metabolism etc.), altele exogene (medicamente, substanțe radiologice de contrast, substanțe alimentare etc.). Eliminarea acestor substanțe se poate face numai după ce ele au suferit anumite transformări — funcția de detoxificare a ficatului — care constau în grefarea de grupări polare (prin oxidare, reducere sau hidroliză), astfel devenind hidrosolubile și/sau conjugarea cu molecule foarte polare (acid glucuronic, acid sulfuric, glutation, glicină etc.).



În bilă se găsesc de asemenea o serie de *electroliti*, cationii ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) în concentrații asemănătoare celor plasmatice și anionii ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) în concentrații foarte variate. Numărul total al cationilor anorganici depășește obișnuit pe cel al anionilor anorganici, cu toate acestea echilibrul electric este menținut grație acizilor biliari, care la pH biliar funcționează ca anioni. Bila este izoosmotică cu plasma, deși adunarea concentrațiilor ionice arată valori mult superioare, explicația fiind gruparea acizilor biliari în miceli, cu capacitate osmotică slabă, dar cu blocarea din punct de vedere osmotice a unui număr de cationi de către anionii acizilor biliari.

## Elaborarea bilei

Elaborarea bilei este rezultatul mai multor procese: captarea și/sau sinteza de către hepatocit a substanțelor care intră în compoziția bilei, transportul intrahepatocitar al acestor substanțe și excreția lor în canaliculii biliari. Energia necesară pentru a produce fluxul hidraulic în canaliculii biliari ar putea proveni teoretic, fie din presiunea hidrostatică, fie din procese metabolice. Teoria hidrostatică nu poate fi acceptată, întrucât presiunea secreției depășește presiunea sinusoidală. Rețeaua canaliculilor biliari realizează un sistem închis de canaliculi înguști, la nivelul cărora soluțiile transportate pot să realizeze un gradient osmotice local.

Mecanismele secreției biliare (colereza) nu sînt pe deplin elucidate, la descifrarea lor pornindu-se de la raportul diferit dintre concentrația biliară și concentrația plasmatică a diversilor constituenți biliari. Pe baza acestui raport ei se împart în trei clase:

a) constituenți cu raport de concentrație 1, adică izotonici cu plasma: glucoză, apă, săruri,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ;

b) constituenți cu raport de concentrație subunitar, deci, hipotonici față de plasmă: fosfatază alcalină, colesterol, fosfolipide, proteine, sucroză, inulină;

c) constituenți cu raport de concentrație supraunitar, deci, hipertotonici față de plasmă: săruri biliare, diglucuronidbilirubină. Mai există și alte substanțe care au o concentrație supraunitară, dar mai redusă decât a celor din urmă: bromsulfonftaleina, roz bengal, fluoresceina, posibil creatinina.

Secreția primei clase de constituenți biliari, prin caracterul lor izoton cu plasma, poate fi explicată prin teoria filtrării. Lucrările lui Ch. Haywood (32) aduc argumente experimentale în favoarea acestei teorii. Perfuzînd ficatul de broască cu o soluție de glucide nemetabolizabile de către organism (xiloză, inulină) asociate cu un colorant, se observă o eliminare selectivă în bilă, glucidul în aceeași concentrație ca în plasmă și colorantul mult mai concentrat. Excreția biliară a acestor substanțe este proporțională cu debitul sanguin hepatic, formîndu-se astfel noțiunea de *clearance* hepatic.

Filtrarea nu poate fi acceptată ca unic mecanism al secreției biliare, întrucât există o prea mare diferență între concentrațiile substanțelor din clasele a și c, ceea ce sugerează intervenția unor procese diferite în formarea bilei. Pe de altă parte, condițiile de presiune joasă sub care se desfășoară regimul circulator la nivelul sinusoidului hepatic nu pot să explice un proces de filtrare simplă. De altfel, variațiile presiunii sanguine și ale debitului circulator nu modifică fluxul biliar (9). Popper (51) a dovedit că secreția biliară continuă după ligatura atît a venei portă cît



și a arterei hepatice; de asemenea, secreția biliară se produce și în condițiile creșterii presiunii biliare la valori mai mari decât cele ale presiunii de perfuzie sanguină. Cantități mici de sînge derivate din circulația colaterală sînt suficiente ca să asigure formarea de bilă, demonstrînd că presiunea de filtrare nu este un factor esențial în mecanismul biligenezei. De altfel, presiunea coloidosmotică a plasmăi depășește cu mult presiunea din sinusoidul hepatic, astfel că procesul de filtrare nu este posibil. În sfîrșit, secreția biliară depinde de aportul de  $O_2$ , deci, de debitul sanguin pentru  $PO_2$  scăzute, dar depinde și de temperatură, fiind maximă la  $41^\circ C$  și nulă la  $28^\circ C$ .

Pavel (50) este autorul teoriei filtrării-reabsorbției, care încearcă să explice concentrația mai mare a unor substanțe în bilă prin mecanismul de retroresorbție, care ar completa filtrarea inițială, ducînd astfel la elaborarea bilei definitive. Această teorie neagă hepatocitului rolul său esențial în metabolizarea bilirubinei, aceasta fiind atribuit celulelor Kupfer. În conformitate cu teoria lui Pavel, bilirubina de la nivelul celulelor Kupfer ajunge în spațiul Disse și apoi în capiliculul biliar, prin comunicările dintre spațiul Disse și capiliculul biliar, comunicări pe care majoritatea cercetărilor recente de microscopie electronică nu le confirmă. În cadrul acestei teorii hepatocitului i se rezervă rolul de pompă aspiratoare și de concentrare a filtratului inițial.

Teoria secreției active a bilei este susținută de cercetările enzimologice, care au demonstrat că secreția biliară este dependentă de consumul de energie, în special de metabolismul glucozei. Acidul monoiodacetic, care inhibează glicoliza anaerobă, reduce atît fluxul biliar, cît și concentrația în solviți a bilei.

Anionii organici sînt atît de concentrați în bilă încît sugerează intervenția unui proces de secreție activă („pompa anionică”), cu sediul la nivelul capiliculelor biliare. Deoarece fluxul biliar este direct proporțional cu nivelul secreției sărurilor biliare, se admite că excreția activă a acestor constituenți creează intracanalicular un gradient de concentrație și un potențial electric, care atrag apa și electroliții în canaliculii biliari.

Acizii biliari au o puternică acțiune coleretică, existînd o relație liniară între fluxul biliar și debitul electrolitic al bilei, pe de o parte, și excreția acizilor biliari, pe de altă parte (54, 59). Un micromol de acizi biliari antrenează excreția a 4 microlitri de bilă. Excreția normală de acizi biliari este de  $15,1 \mu$  moli/min, ceea ce ar explica o excreție biliară dependentă de acizii biliari de 0,20 ml/min (20). Creșterea excreției de apă și electroliți ca răspuns la secreția de acizi biliari este explicată, în cadrul acestei teorii, prin filtrarea osmotică de-a lungul membranei canaliculare. Clearance-ul cu eritritol, metodă de studiu a canaliculului biliar, a demonstrat că fluxul hidric care însoțește excreția acizilor biliari are origine canaliculară (20, 70).

Cercetări ulterioare au dovedit că secreția acizilor biliari nu reprezintă singurul factor care guvernează fluxul bilei. Efectul coleretic al diverselor săruri biliare diferă de la o specie la alta, cîteodată au chiar efect colestatic, iar formarea miceliilor reduce mult puterea lor osmotică. Fluxul biliar rămîne constant pe preparatele de ficat izolat, lipsite de circulație enterohepatică și în consecință cu un debit minim de acizi biliari (10). Observații efectuate pe animale (42, 60) au arătat că după depleția pool-urilor acizilor biliari, sau după întreruperea circulației enterohepatice, debitul sărurilor biliar-



re scade mai mult decât secreția biliară. În consecință s-a sugerat existența a două fracțiuni concomitente ale secreției biliare: una dependentă și cealaltă independentă de acizi biliari. Mecanismul ultimei fracțiuni ar putea fi rezultatul unei secreții active de apă, sau a fluxului osmotic, ca răspuns la secreția altor substanțe organice decât acizii biliari, sau a unor substanțe anorganice. Secreția activă de apă apare puțin probabilă, iar celelalte substanțe organice, în afara acizilor biliari au o activitate osmotică neglijabilă, rămânând astfel ca cel mai plauzibil mecanismul fluxului osmotic drept răspuns la transportul activ al ionilor anorganici (20, 22). Secreția biliară canaliculară independentă de sărurile biliare se realizează datorită ATP-azei  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dependentă, enzimă care asigură transportul activ al  $\text{Na}^+$  prin membrana canaliculară. În acest mod transportul activ al  $\text{Na}^+$  poate fi făcut responsabil de fluxul osmotic al apei prin canaliculii biliari. Inhibitorii transportului de  $\text{Na}^+$  mediat de ATP-aza  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dependentă (ouabaină, acid etacrinic, amiloridul) suprimă sau reduc fracțiunea de bilă independentă de acizii biliari (21). În schimb, fenobarbitalul stimulează fluxul biliar total fără a modifica debitul acizilor biliari (40, 4), la fel ca și hidro cortizonul (43), teofilina și glucagonul (19, 37), toate aceste substanțe stimulând atât fluxul biliar cât și concentrația intracelulară a cAMP.

Inhibitorii transportului de  $\text{Na}^+$  deprimă concomitent și excreția acizilor biliari (21), de aceea apare posibil ca transportul  $\text{Na}^+$  să fie cuplat cu transportul acizilor biliari și călea de legătură să fie reprezentată de activarea ATP-azei  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dependente de către acizii biliari.

Clearance-ul la eritritol demonstrează că fracțiunea secreției biliare independentă de acizi biliari are mai

degrabă o origine hepatocitară decât canaliculară (20), rolul esențial în elaborarea acestei secreții fiind deținut de către zona centrolobulară (21).

Cercetările cu coloranți (BSP, fluoresceină, roz bengal, azorubin) și în ultima vreme cu  $^{14}\text{C}$ -bilirubină au dovedit în mod neîndoios rolul hepatocitului în secreția biliară. Aceste substanțe sînt mai întâi captate din sinusoid de către hepatocit, apoi depozitate și metabolizate la nivelul microsomilor și în ultimă instanță eliminate în mod progresiv în bilă. Curbei de epurare a BSP i se calculează două pante:  $P_1$  rapidă, care corespunde acumulării colorantului în hepatocit, și  $P_2$  lentă, care corespunde eliminării biliare a acestuia. La nivelul hepatocitului BSP este conjugat cu glutationul, rezultînd fracțiunea a III-a sau glutationil-BSP și cu cisteina, formînd fracțiunea a II-a sau cistein-BSP. Cu cît BSP-ul staționează mai mult în hepatocit, cu atît conjugarea sa este mai completă.

Rolul hepatocitului în captarea coloranților a fost dovedit în mod ingenios și prin injectarea de coloranți la embrionul de salamandă, în perioada de apariție a mugurelui hepatic. Colorantul se depozitează în hepatocit și, abia după apariția căilor biliare, este eliminat în bilă.

Injectarea de uranină, substanță cu proprietăți fluorescente, a permis să se urmărească apariția ei în plasmă la un interval de 3—10 sec după administrare, în hepatocit la un interval de 15—30 sec, iar în canaliculul biliar după 26—27 sec. La 5—10 min de la administrare canaliculii biliari sînt mai strălucitori decât hepatocitul, pentru că fluorescența acestuia din urmă să dispară după 2—3 ore. Aceste experiențe reconfirmă rolul hepatocitului în secreția biliară.

Mecanismul de saturație este un factor limitativ al biligenezei, obser-



vat în secreția bilirubinei și a BSP. Nivelul limită de captare a bilirubinei de către ficatul șobolanului a fost evaluat la 1500 mg/100 g, iar pentru debitul biliar la 65 mg/min/100 g greutate corporală. Nivelul limită al BSP este de  $9,3 \pm 0,9$  g/l. Prin intermediul mecanismului de saturație se explică fenomenul de competiție pentru secreție. Mecanismul de secreție al constituenților din grupa „c” este comun, el putând fi epuizat de către unul din componenți. Fenomenul de competiție a fost dovedit pentru bilirubină-BSP, bilirubină-roz bengal, bilirubină-săruri biliare, bilirubină-uranină, BSP-roz bengal. Cook (15) elaborează o teorie mai complexă a secreției biliare: mecanismul combinat de secreție-filtrație, cu reabsorbție intrahepatică de apă și alți constituenți biliari, la nivelul hepatocitului predominând secreția, iar în canaliculii biliari reabsorbția. Anionii sunt secretați în bilă printr-un mecanism de transport activ, fiind însoțiți de un număr echivalent de cationi, raport ce intervine în modificarea fluxului biliar și al compoziției bilei. În timpul trecerii prin canaliculii biliari se petrece un schimb de electroliți și apă între bilă și sânge, mecanism esențial pentru izotonizarea componenților din grupa „a”, cu raport de concentrație 1. Acest proces este favorizat de prezența plexului arteriolar peribiliar.

Ducturile și canalele interlobulare biliare, pe lângă funcția de reabsorbție, sunt dotate și cu activitate secretorie, confirmată prin studiile asupra locului de acțiune al secretinei. Secretina are un puternic efect coleretic, fracțiunea de bilă indusă de secretină avind o concentrație de bicarbonați de 120 mEq/l și de clor de 50 mEq/l (30). Dovezi pentru acțiunea secretinei asupra ducturilor și canalelor biliare și nu asupra hepatocitului sînt:

a) răspunsul coleretic mai mare cînd secretina este injectată în artera hepatică decît în vena portă (ducturile și canalele interlobulare biliare sînt prevăzute cu o rețea arteriolară);

b) debitul biliar, determinat prin infuzie continuă cu BSP, mai mic în timpul colerezei induse de secretină, decît a celei induse de acizii biliari, sugerînd că locul de acțiune al secretinei este situat distal față de hepatocit; (30, 31, 32).

c) Tm BSP mai mare sub colereza indusă de acizii biliari decît sub cea secretinică;

d) clearance-urile la eritritol și manitol neinfluențate de secretină, dar augmentate de către acizii biliari.

Mecanismul de excreție al diversilor constituenți în bilă nu este univoc, ci diferit pentru:

a) acizii biliari;

b) alți anioni organici decît acizii biliari (bilirubina conjugată, substanțele colorante, fitoeritrina, glucuronidmetanefrina). Calea de excreție a acestor substanțe a fost diferențiată de a acizilor biliari prin experimentul natural al oaiei Corriedale, la care transportul acizilor biliari este normal, în timp ce transportul bilirubinei și al BSP sînt blocate;

c) cationii organici;

d) substanțele neutre (glicozizii digitalici, polietilenglicolul sau derivații de ferioxamină), care nu intră în competiție cu celelalte substanțe. Fluxul biliar este în general stimulat de excreția anionilor organici și dimpotrivă redus de excreția substanțelor neutre. Bilirubina nu pare să dețină vreun rol în reglarea fluxului biliar (20).

În concluzie, secreția biliară poate fi concepută ca o secreție activă, realizată cu consum de energie, ce se



produce la nivelul hepatocitului, fiind controlată de mecanisme de saturație și competitive. Mecanismul inițial constă în excreția activă intracaniculară a sărurilor biliare care, prin acțiunea osmotică, realizează o colereză canaliculară dependentă de sărurile biliare, apreciată a reprezenta 30—50% din fluxul biliar total, iar la om aproximativ 0,20 ml/min. Acestei secreții i se adaugă, tot intracanicular, secreția independentă de sărurile biliare, datorată unui transfer activ de  $\text{Na}^+$ , această fracțiune secretoare reprezentând 50—70% din totalul fluxului biliar, sau la om aproximativ 0,18 ml/min. În sfârșit, în ducturile și canalele interlobulare se produc procese intense de reabsorbție și secreție. Sub acțiunea secretinei are loc o extracolereză, caracterizată printr-o secreție alcalină hidro-bicarbonată, independentă de colereza hepatocitară, rezultat al unor schimburi electrolitice intense între bila intra-ductală și singele din plexurile periductale. Ca urmare a resorbției de apă,  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  și a secreției intense de  $\text{HCO}_3^-$  de către celulele epiteliale ductale, bila devine mai alcalină și conținutul ei în  $\text{Cl}^-$  scade.

### Reglarea secreției biliare

Bila se secretă permanent, dar rata secreției variază în funcție de o serie de factori. În condițiile unei alimentații obișnuite, se secretă mai multă bilă ziua decât noaptea, iar secreția este mai abundentă după mese decât în inaniție (fig. 110), efectul stimulant fiind datorat în special conținutului proteic al rației. Dacă însă se hrănește un animal la intervale regulate, atât ziua cât și noaptea, dispar diferențele cantitative dintre secreția diurnă și cea nocturnă. Să-

rurile biliare exercită un puternic efect coleretic și, probabil, că mare parte din creșterea postprandială a secreției biliare se datorează creșterii absorbției acestor constituenți biliari din intestin. De altfel unii acizi

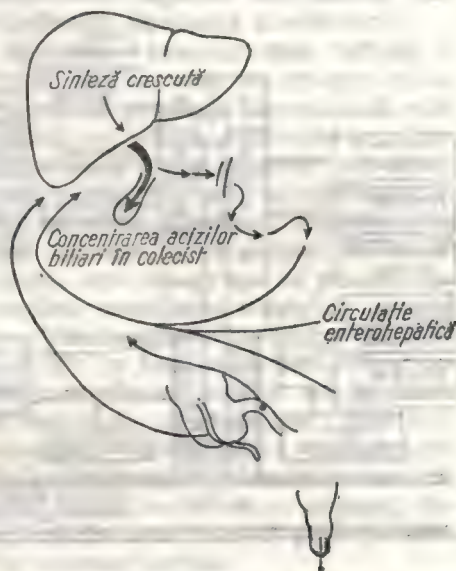


Fig. 110 — Secreția biliară în perioada postprandială (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

biliari oxidați, mai ales acidul dehidrocolic, sînt utilizați în terapeutică pentru efectul lor coleretic.

Unii hormoni exercită efecte coleretice, în special secretina, care, acționînd la nivelul ducturilor și canalelor interlobulare, mărește ușor fluxul biliar (doar aproximativ 1/10 din efectul obținut prin administrarea de săruri biliare), adăugînd secreției hepatocito-caniculare o secreție bogată în bicarbonat, clorură de sodiu și potasiu. Deși acest efect apare și după instilarea în duoden de HCl, deci, după descărcarea de secretină endogenă, totuși secretina nu apare ca un factor major în reglarea colerezei. Alți hormoni, printre care glu-

cagonul, CCK și gastrina, exercită de asemenea efecte coleretice similare cu cele ale secreției, dar mai slabe, acționând probabil nu numai la nivelul canalelor excretoare. Hormonii hipofizari și tiroidieni exercită

consecința unor modificări ale fluxului sanguin hepatic.

Fig. 111 sumarizează unii din factorii cunoscuți care influențează fluxul biliar și compoziția electrolitică (71).

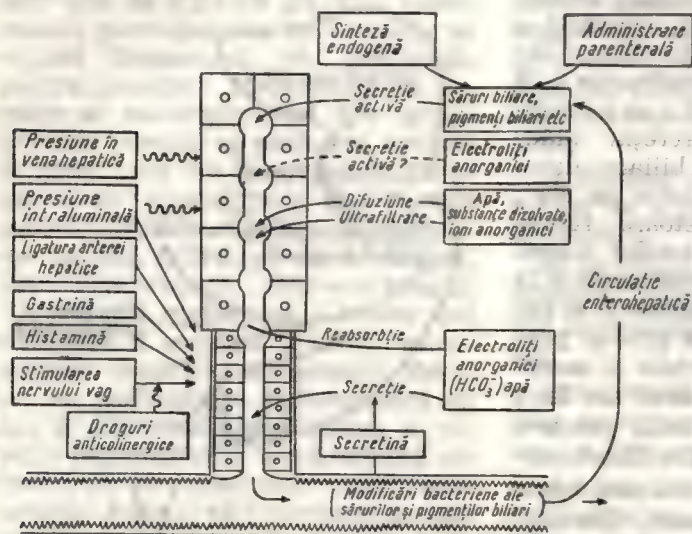


Fig. 111 — Reprezentare schematică a unor factori cunoscuți care afectează fluxul biliar și compoziția electrolitică. Mecanismele din partea dreaptă se crede că acționează la nivel canicular sau ductular. Locul și modul de acțiune al factorilor din stînga sînt speculative (reprodusă după Wheeler H. O., 1969).

efecte „permissive”, prezența lor în cantități adecvate fiind necesară pentru a se realiza normal sinteza enzimelor care participă la funcția excretoare biliară.

Influențele nervoase vegetative sînt încă insuficient precizate, deși s-a arătat că la ciine excitarea electrică a vagului produce creșterea marcată a fluxului biliar. Alimentația și hipoglicemia insulinică, atît la om cît și la ciine, stimulează colereza, efect care poate fi prevenit prin vagotomie și anticolinergice, dar și prin antrectomie, ceea ce sugerează că ar putea fi datorat și descărcărilor de gastrină. Denervarea hepatică stimulează fluxul biliar, iar distensia colonului sau excitarea oricărui nerv aferent visceral inhibează fluxul biliar, dar nu s-a precizat încă dacă acest efect se exercită direct asupra hepatocitelor, sau este

## Evacuarea bilei

Evacuarea bilei în duoden are loc numai în perioadele digestive (fig. 112). Între fazele de excreție biliară, secretată continuu de către ficat, nu poate ajunge în duoden din cauză că sfincterul Oddi este închis și, de aceea, străbate căile biliare extrahepatice și se acumulează în colecist, care este un rezervor bransat lateral pe căile biliare principale. Transportul bilei de la ficat la colecist nu este rezultatul unui peristaltism al căilor biliare, deoarece acestea sînt lipsite de o tunică musculară, ci al unor gradiente presionale. Presiunea de secreție hepatică a bilei este de maximum 30 cm apă, nivel practic neatins în condiții obișnuite, presiunea în coledoc este de 6—12 cm apă, iar presiunea în colecist este inferioară celei coledociene (10 cm apă).



Umplerea veziculei biliare este rezultatul atât al rezistenței sfincterului Oddi, a cărui presiune de deschidere fluctuează între 12—15 cm apă, cât și al relaxării adaptative a colecistului.

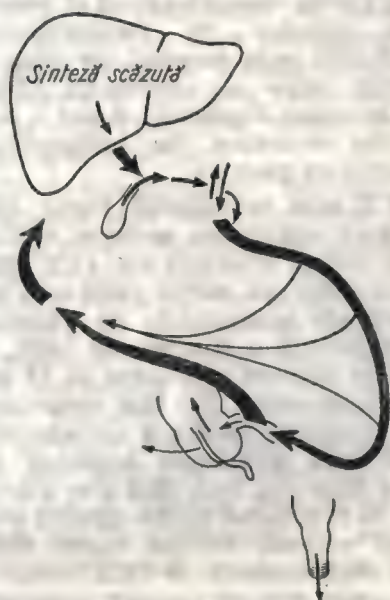


Fig. 112 — Evacuarea veziculei biliare în perioada digestivă (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

Volumul colecistului fiind de aproximativ 50 ml și bila secretându-se continuu cu o rată de 0,5 ml/min, este necesar ca bila să fie puternic concentrată în vezicula biliară. Pe baza determinării concentrației sărurilor biliare, bilirubinei și colesterolului — constituenți biliari care nici nu se reabsorb și nici nu se secretă — s-a constatat că în colecist bila hepatică este concentrată de 5—10 ori. Concomitent are loc resorbția de anioni ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ) și secreția de cationi ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), fără a se modifica presiunea osmotică biliară. Aceste modificări ionice sînt rezultatul reabsorbției active a  $\text{NaCl}$  și  $\text{NaHCO}_3$ , datorită activității unei pompe „neutre“, cu sediul pe fețele

laterale ale celulelor epiteliale, care transportă concomitent un cation ( $\text{Na}^+$ ) și un anion ( $\text{Cl}^-$ ). Acest transport activ este stimulat de aldosteron și inhibat de hipoxie, hipotermie, inhibitorii metabolici (cianur, iodoacetat), agenții decuplanți (dinitrofenol), ouabaină și ocitocină.

Scăderea concentrației biliare a  $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$  sub un anumit nivel creează un gradient plasmă-bilă care asigură un influx pasiv egal cu efluxul activ. Pompa „neutră“ nu scade concentrația  $\text{Na}^+$  sub nivelul avut în bila hepatică, deoarece concentrarea bilei mărește concentrația sărurilor biliare, care se agregă în miceli, diminuînd presiunea osmotică a bilei și astfel favorizînd transportul  $\text{Na}^+$  și al  $\text{K}^+$  în bila veziculară. Apa suferă transferuri pasive, condiționate de variațiile gradientilor presiunii osmotice, consecutiv reabsorbției  $\text{NaCl}$ . Reabsorbîndu-se cu o rată de 16% pe oră se poate ca volumul bilei colecistice să scadă pînă la 10% din volumul inițial.

Evacuarea bilei veziculare în timpul perioadelor digestive este rezultatul contracției fibrelor musculare din pereții colecistului și al relaxării concomitente a sfincterului Oddi. În perioadele interprandiale colecistul prezintă doar mici contracții, uneori ritmice, care măresc presiunea doar cu 1—2 cm apă. În timpul digestiei contracția musculaturii colecistului dezvoltă o presiune de 30 cm apă, suficientă pentru ca bila să învingă rezistența colului vezical, să străbată coledocul care nu are o motricitate proprie și să forțeze sfincterul Oddi, ajungînd în duoden. Sfincterul Oddi, care nu este nici odată în repaus, are o motricitate proprie, independentă de cea a duodenului, contractîndu-se și deschizîndu-se ritmic la 3—7 secunde. Acest „joc papilar“ furnizează pe colecistografie o succesiune de ima-

gini alternante, prezentînd un canal cu formă și profunzime variabile, pînă la întreruperea sa completă. Activitatea motorie a sfincterului Oddi reglează fluxul biliar ritmic în duoden. Atunci cînd presiunea în coledoc este suficient de ridicată, bila se scurge permanent, în cantități variabile, activ în timpul cît sfincterul este contractat (contractia durează 0,5—2 sec.), și pasiv în timpul relaxării sfincterului (perioadă egală cu cea a contractiei). Contractiile duodenului, care realizează o presiune ce depășește 75 cm apă, blochează temporar evacuarea bilei, de aceea bila se evacuează în duoden în jeturi, ca urmare a alternanței de blocare și eliberare sfincteriană.

În 95% din cazuri segmentul terminal al coledocului se unește cu cel al canalului pancreatic într-un conduct comun, de aceea apare posibil refluxul dintr-un canal în celălalt. Dar presiunea în canalul pancreatic este mai mare decît cea coledociană, atît interprandial cît și în timpul digestiei, de aceea refluxul bilei în canalul pancreatic nu pare probabil în condiții obișnuite. Aceste constatări au dus la abandonarea ipotezei patogenice a pancreatitei acute bazată pe reflexul bilio-pancreatic.

### Reglarea evacuării bilei

Excreția bilei acumulată în colecist se realizează predominant prin mecanisme hormonale și secundar prin mecanisme nervoase, de altfel procesul putînd avea loc și după denervarea colecistului. Cercetări experimentale mai vechi au demonstrat că sîngele recoltat de la un animal în plină digestie, injectat altui animal în inanție, provoacă contractia colecistului, în timp ce sîngele unui animal în inanție nu are efect colecistokinetic; de asemenea un extract din mucoasa intestinului superior in-

jectat i.v. determină contractia colecistului, datorită unui factor care se eliberează din mucoasă la contactul cu anumiți constituenți ai chimului gastric (aminoacizi și acizi grași). Acest factor, denumit de Ivy și Oldberg (1928) colecistokinină și identificat ulterior cu pancreozimina (CCK-PZ), este secretat de către anumite celule ale sistemului APUD din mucoasa duodenală și are o parte din structura sa polipeptidică identică cu gastrina.

CCK este principalul factor care reglează activitatea motorie a tractului biliar. Injectată i.v. CCK provoacă după un minut contractii repetate ale colecistului, cu relaxare concomitentă a sfincterului Oddi, avînd ca urmare evacuarea în 15 minute a 30—40% din bila veziculară, fără creșterea presiunii intraductale, după care evacuarea continuă într-un ritm mai lent, fără a se ajunge însă la evacuarea totală. Gradul evacuării vezicale variază foarte mult, la o doză identică de CCK, chiar și la același subiect, uneori colecistul fiind inactiv. Eliberarea fiziologică de CCK în timpul digestiei provoacă evacuarea colecistică mai puțin rapidă și mai lungă. Doza de CCK necesară pentru a produce contractia colecistului este de 8 ori mai mare decît aceea care stimulează secreția pancreatică. CCK acționează direct asupra musculaturii netede a colecistului, acțiunea sa nefiînd influențată de parasimpaticolitice, adrenolitice sau tetrodotxină, substanță extrasă din ficatul și ovarele unor pești, cu acțiune blocantă asupra propagării potențialului de acțiune. Perfuzia duodenului cu săruri biliare nu influențează motricitatea colecistului, dar dacă perfuzia se face cu un amestec de săruri biliare, lipide și aminoacizi contractiile veziculare încetează, ca și cum ar fi fost sistate descărcările de CCK.



Alți hormoni exercită acțiuni mult mai reduse asupra motilității arborelui biliar. Gastrina, care conține o secvență aminoacidică similară cu CCK, are o acțiune colecistokinetică redusă, secretina potențează acțiunile CCK, iar glucagonul nu exercită nici un efect în doze fiziologice. În schimb, hormonii sexuali feminini, bătrânețea și alterarea responsivității la CCK (hepatita virală) reduc evacuarea veziculară.

Rolul mecanismelor nervoase în evacuarea bilei este în general considerat minor, răspunsurile la stimularea nervilor vegetativi fiind inconstante și variabile. Dar contracția colecistului se însoțește de relaxarea sfincterului Oddi, sugerind o activitate coordonată nervoasă, probabil de către plexurile nervoase intrinseci din peretele căilor biliare; de asemenea este posibil ca și contracția colecistului să poată fi produsă de reflexe scurte, declanșate de variații stimulii acționând gastric și/sau duodenal și coordonate de plexurile intramurale. Stimularea vagului produce creșterea tonusului colecistului și al sfincterului Oddi, iar vagotomia tronculară la om este urmată de atonie veziculară, deși evacuarea biliară

nu este influențată, vezicula denervată reacționând normal la CCK. În ceea ce privește frecvența crescută a litiazei biliare după vagotomie tronculară, ea nu poate fi atribuită numai distensiei veziculare, ci și scăderii descărcărilor de CCK, modificărilor litogenetice biliare etc.

Activitatea tonică permanentă a sfincterului Oddi probabil că necesită o inervație colinergică normală, deoarece la om drogurile anticolinergice scad rezistența la evacuarea bilei. Apariția unui spasm al sfincterului Oddi prin introducerea de acid în duoden și suprimarea acestui spasm prin atropină și vagotomie reprezintă de asemenea argumente pentru rolul sistemului parasimpatic în controlul evacuării bilei. Excitarea splanhnicului drept produce efecte variate, probabil din cauză că vezicula biliară este dotată cu adrenoreceptori atât de tip  $\alpha$  cit și de tip  $\beta$ , stimularea primilor determinând contracția colecistului, iar stimularea secundilor efecte contrare.

Concluzia este că, deși nu se cunoaște încă modul cum interacționează mecanismele hormonale și nervoase de reglare a motricității tractului biliar, este foarte probabil că ele acționează coordonat.

## FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI BILIARE

În condiții fiziologice, bila secretată continuu de către hepatocite se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, unde suferă anumite modificări, în special cantitative, și de unde este eliminată în duoden în timpul etapei intestinale a digestiei. Prin sărurile biliare bila deține roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor, de aceea, în diverse afecțiuni care interferează cu secreția sau excreția bilei se vor produce grave tulburări ale acestor procese.

**Colestaza** — sindrom caracterizat prin diminuarea sau chiar absența bilei din intestin —, poate fi consecința unor afecțiuni care determină obstrucția sau compresiunea căilor biliare extrahepatice (colestaza extrahepatică sau chirurgicală), sau a unor afecțiuni care alterează mecanismele secreției hepatocitare și mai ales transportul bilei prin canalele intrahepatice (colestaza intrahepatică sau medicală). Din primul grup de afecțiuni cea mai frecventă este litiaza biliară, consecință a unor modificări ale compoziției bilei, care favorizează precipitarea unora dintre componentii ei (colesterol, pigmenti, carbonat de calciu). Colestaza intrahepatică, atribuită inițial unor obstacole pe căile biliari mici, apare mai probabil a fi consecința unor alterări ale funcțiilor hepatocitare sau chiar a regurgitării bilei prin canaliculii biliari lezați și poate fi uneori datorată unor lezări hepatocitare (virale, toxice, medicamentoase etc.), alteori

unor cauze mecanice, obișnuit extrahepatice. Sinteza diminuată a sărurilor biliare este rareori cauza deficitului lor intestinal, deoarece etapele acestui proces decurg obișnuit normal. S-a descris o încetinire a sintezei acizilor biliari ca urmare a deplețiilor importante de glicocol și/sau taurină, în anumite afecțiuni ileale sau consecutiv colonizării bacteriene a intestinului, situații în care etapa conjugării acizilor biliari cu aminoacizii respectivi poate deveni limitantă. În schimb, diminuarea progresivă a parenchimului hepatic (hepatite cronice evolutive, ciroze hepatice), sau leziunile hepatice acute întinse alterează constant rata sintezei acizilor biliari.

Cauze importante ale diminuării cantității de săruri biliare din intestin sînt și pierderile externe și distrugerile intraintestinale ale acizilor biliari.

Ciclul enterohepatic realizează reabsorbția a 80—90% din acizii biliari. La pacienții cu fistule biliare externe, sărurile biliare se pierd din organism în măsura în care se excretă în intestin, iar la cei cu rezecții ileale 95% din sărurile biliare glucuronoconjugate ajung în scaun. Aceste pierderi desființează practic circuitul enterohepatic și stimulează intens sinteza hepatocitară de săruri biliare, procese cu potențialități limitate (fig. 113). S-a constatat că în afecțiunile sau rezecțiile ileale deficitul de săruri biliare din intestin evoluează periodic, la primul prînz



al zilei concentrația duodenală de săruri biliare este de aproximativ jumătate din cea normală, deoarece se elimină sărurile sintetizate în cursul nopții, dar la prinzurile următoare cantitatea de săruri biliare excretate

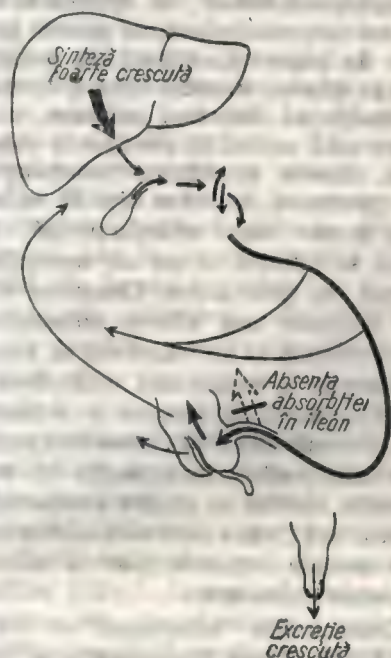


Fig. 113 — Întreruperea resorbției active în ileonul terminal

scade foarte mult. Uneori se ajunge chiar la concentrații sub cele critice micelare, ceea ce face ca proporția lipidelor care se află în fază micelară în lumenul intestinal să scadă la 2% (normal 50—60%), alterând profund resorbția lipidelor.

Sărurile biliare sînt reabsorbite în ileon și colonul proximal prin mecanisme active și pasive, cantitatea ne-

resorbită fiind deconjugată hidrolitic în colon și eventual în ultimele segmente ileale, sub influența enzimelor florei aerobe și anaerobe, eliberînd acizii biliari primari, care vor fi transformați în acizi biliari secundari, parte reabsorbiți, parte eliminați prin scaun. În anumite condiții patologice, ca urmare a încetării tranzitului intestinal și a înmulțirii exagerate a germenilor colici care ajung să colonizeze și segmentele intestinale superioare, procesul de deconjugare hidrolitică a acizilor biliari se intensifică și, cu toate că acestea sînt secretate și excretate în cantități normale, concentrația lor intestinală este deficitară și, ca urmare, absorbția lipidelor se face defectuos. În plus, acidul litocolic, rezultat prin dehidroxilarea acidului chenodeoxicolic, exercită efecte toxice asupra epiteliului intestinal, alterînd suplimentar procesele de reabsorbție. Tulburări cu patogenie asemănătoare determină și drogurile care precipită intraluminal acizii biliari (neomicina, colestiramina).

Deficitul sau chiar absența bilei din intestin va avea repercusiuni grave asupra absorbției lipidelor, a vitaminelor liposolubile și a colestrolului alimentar. Sinteză sub acțiunea florei colice din acizii grași neresorbiți a unor acizi grași anormali, cu proprietăți iritante, precum și a altor tulburări digestive din cauza lipsei bilei, va avea ca urmare instalarea diareei cu steatoree, care, dacă se menține un timp mai îndelungat, provoacă malnutriție, însoțită de diverse manifestări hipovitaminizice (A, E și mai ales D și K).

## Fiziopatologia colestazei

Colestaza este un sindrom caracterizat prin insuficiența secreției biliare hepatocitare sau a excreției bi-

lei în duoden. Consecințele imediate ale colestazei sînt rezultatul ajungerii în intestin a unor cantități reduse

de constituenți funcționali biliari și, respectiv, a retenției lor în sînge. Expresia clinică a colestazei, datorată retenției bilirubinei predominant conjugată, este icterul prin retenție sau icterul colestatic.

În funcție de sediul leziunii cauzale, se diferențiază colestaza extrahepatică (colestaza chirurgicală sau icterul prin obstrucție mecanică), datorată obstrucției căii biliare extrahepatice cu excepția veziculei biliare și a canalului cistic, de colestaza intrahepatică (colestaza medicală), datorată fie obstrucției căilor biliare intrahepatice, fie alterării mecanismelor secreției biliare de către hepatocit. Între tabloul clinic al acestor două forme de colestază există mari asemănări, independent de sediul leziunii, care poate fi localizat de la nivelul pompei hepatocitare de ioni, mediată de ATP-aza  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dependentă, pînă la obstrucția ampulei Vater.

Cercetările histologice au precizat că în colestază apar alterări morfologice hepatocitare, caracterizate prin modificări mitocondriale, creșterea numărului lisosomilor, hipertrofia și hipoactivitatea reticulului endoplasmic neted, densificarea citoplasmei pericanaliculare, dilatația canaliculilor biliari și dispariția microvilozităților, care sînt înlocuite de bule interstițiale mari ce pot obstrua chiar lumenul canalicular. Enzimele legate de secreția biliară (ATP-aza și fosfataza alcalină), după cîteva zile de colestază, dispar din microvilozitățile canaliculare și se adună pe fețele laterale și sinusoidale ale hepatocitelor, ca și cum acestea și-ar fi schimbat polaritatea funcțională. Concomitent are loc proliferarea ducturilor, avînd ca rezultat o rețea mai întinsă de canalicule contorte și anastomozate, care agravează colestaza. Prezența de

vezicule de pinocitoză și lărgirea spațiilor dintre bazele celulelor ductulare evidențiază o intensă reabsorbție de apă, ca urmare a instalării unei circulații ductulo-hepatocitare. În hepatocite, celulele Kupffer și capilicii biliari, în special în regiunea centrolobulară, se găsesc grănule de pigmenți biliari. În canalicule se găsesc trombi biliari, formații conținînd debriuri celulare, care nu au nici un rol în patogenia colestazei. Aceste modificări morfologice sînt prezente în orice tip de colestază intra- sau extrahepatică, de aceea se admite că au un mecanism comun de producere. Deoarece acidul litocolic are efecte colestatice, s-a presupus că în colestaze ar apare o alterare a reticulului endoplasmic neted, urmată de sinteza unor cantități crescute de acid chenodeoxicolic, care este redus în intestin în acid litocolic. Astfel ar crește reabsorbția acestui acid, care exercită efecte nocive asupra hepatocitelor și asupra celulelor ductulare.

Consecințele colestazei se datorează atît lipsei din intestin a constituenților principali ai bilei, cît și retenției lor în sînge. Absența din intestin a sărurilor biliare împiedică formarea miceliilor, consecutiv instalîndu-se grave tulburări ale absorbției lipidelor, urmate de steatoree. Tulburarea afectează și resorbția intestinală a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) și uneori a calciului, defectul absorbției vitaminei K determinînd alungirea timpului Quick din cauza diminuării sintezei hepatocitare a factorilor plasmatici ai coagulării II, VII și X. Defectul este corectat prin administrare parenterală de vitamină K (testul Koller). Lipsa acizilor biliari explică de asemenea absența stercobilinogenului din fecale, care are drept consecință deco-



lbrarea lor, și a urobilinogenului din urină. În schimb, în urină apare bilirubină conjugată și ca urmare culoarea urinei devine brună.

Acumularea constituenților biliari în sânge este evidentă prin creșterea concentrației lor plasmatică; în primul rând a bilirubinei conjugate, care explică producerea icterului, a sărurilor biliare, care determină prurit și în absența icterului, a colesterolului și a fosfolipidelor. În condiții fiziologice prezența în intestin a sărurilor biliare reprimă, printr-un mecanism de *feedback*, sinteza colesterolului, iar în colestază din cauza lipsei din intestin a sărurilor biliare sinteza de colesterol este stimulată și ca urmare crește colesterolemia.

Enzimele de colestază (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidaza, ATP-aza  $Mg^{2+}$ -dependentă) sînt de asemenea crescute în sânge, probabil ca urmare a creșterii sintezei lor hepatice (cel puțin pentru fosfatazele alcaline). Excesul sărurilor biliare determină leziuni ale membranei hepatocitare, care ca drept consecință creșterea transaminazelor.

Există un echilibru între secreția bilirubinei conjugate în bilă și întregul metabolism al bilirubinei. Acumularea bilirubinei conjugate în hepatocit, prin mecanism de *feedback*, inhibează glucuroniltransferaza, precum și captarea hepatocitară a bilirubinei. Stagnarea prelungită a bilirubinei conjugate în ficat favorizează deconjugarea ei de către  $\beta$ -glucuronidaza lisosomală, iar bilirubina deconjugată, returnată în plasmă, explică asocierea hiperbilirubinemiei neconjugate în aceste cazuri. Creșterea concentrației sanguine a bilirubinei are drept consecințe și blocarea sistemului de transport hepatocitar, care explică alterarea eliminării colo-

ranților de tipul BSP, semn de mare importanță în special în colestaza anicterică.

## Colestaza extrahepatică

Colestaza extrahepatică este consecința obstrucției complete sau incomplete a căii biliare principale. Obstrucția se poate datora unui obstacol endocavitar sau unei compresiuni extrinseci, care, la rîndul lor, pot fi de natură benignă sau malignă. Obstacolele benigne sînt: litiaza coledociană, papilita, coledocita, pediculita hepatică, angiocolita, stenoza coledociană postoperatorie, chistul coledocian, chistul hidatic și alte parazitoze hepatice (ascaridioza, distomatoza etc.), iar obstrucții maligne sînt produse de cancerul capului de pancreas, ampulomul vaterian, cancerul coledocian, cancerul confluentului cistico-coledocian, cancerul canalului hepatic. Obstrucția completă a căii biliare principale întrerupe fluxul bilei în intestin. Staza biliară sub hiperpresiune favorizează refluxul bilei conjugate în sânge și eliminarea acesteia prin urină, concomitent fecalele fiind acolice, excreția stercobilinogenului fecal redusă și cea a urobilinogenului urinar practic absentă. Retenția sărurilor biliare provoacă prurit, iar creșterea concentrației bilirubinei plasmatică peste 30 mg/l este urmată de depunerea ei în structurile elastice ale pielii și mucoaselor, exteriorizată prin icter. Cînd există hiperlipemie importantă și hipercolesterolemie apar xantoame, iar cînd colestaza este prelungită se instalează osteopatii, în special osteomalacie.

Colestazele extrahepatice de lungă durată, mai ales dacă există și o angiocolită, produc o inflamație a spațiilor porte asociată adesea cu fibroză, putîndu-se ajunge la o adevărată ciroză după cîteva luni sau ani.



## Colestaza intrahepatică

Colestaza intrahepatică a fost inițial atribuită obstrucției mecanice a căilor biliare intrahepatice. Dar examenele chirurgicale, radiologice sau necropsice de cele mai multe ori nu au putut demonstra existența nici unui obstacol, de aceea se admite că obișnuit colestaza intrahepatică este nonobstructivă, fiind datorată unei perturbări a funcțiilor hepatocitare prin interferarea secreției anionilor organici, sau prin regurgitarea bilei din cauza canaliculilor biliari lezați.

Bila este secretată la nivelul polului apical al hepatocitului, care reprezintă 10—15% din suprafața totală a membranei, și este delimitat prin desmosomi și *zonula occludens*, formațiuni care solidarizează hepatocitele între ele și separă canaliculul biliar de sinusoid. Citoscheletul hepatocitar apare bine dezvoltat în regiunea apicală a hepatocitului, microfilamentele actinice și alte proteine canaliculare formând o adevărată ectoplasmă pericanaliculară, care se inserează în centrul microvilozităților biliare și pe suprafața citoplasmatică a desmosomilor. Microfilamentele din structura citoscheletului mențin tonusul membranei canaliculare.

În colestază straturile de microfilamente actinice contractile care înconjoară desmosomii sînt lărgite, indicînd un defect în depolimerizarea normală a microfilamentelor. Experimental se poate reproduce colestaza prin falcidină, care alterează funcția microfilamentelor, produce ectazia canaliculară și pierderea microvililor, scade secreția biliară, canaliculii biliari devin mai rigizi și excesiv de permeabili, permeabilitatea crescută fiind prezentă și în spațiul dintre lumenul canalicular și sinusoid. Citochalazina B poate de asemenea să producă colestază experimentală prin împiedicarea polimerizării actinei.

În colestaza intrahepatică sînt alterate ambele pompe care intervin în secreția biliară: pompa dependentă de sărurile biliare și pompa ionică mediată de ATP-aza  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dependentă. De altfel activitatea celor două pompe este cuplată, captarea acizilor biliari de către hepatocit fiind corelată cu gradientul de  $\text{Na}^+$  dependent de activitatea ATP-azei membranare. Pompa ionică, prin expulzia  $\text{Na}^+$  din celulă prin schimb cu  $\text{K}^+$  și în prezența ATP-ului, menține concentrația  $\text{Na}^+$  scăzută în hepatocit. În condițiile unui gradient electrochimic favorabil,  $\text{Na}^+$  poate să reentre în hepatocit și să faciliteze intrarea anionilor (acizii biliari) contra unui gradient electrochimic. Acest proces poate fi inhibat de ouabaină și lipsa de  $\text{Na}^+$  și poate fi blocat prin diureticele de ansă, de tipul furosemidului și, mai ales, a analogului acestuia — bumetanida.

După sediul leziunii se diferențiază: colestaza preductulară, care înglobează perturbările metabolice ale hepatocitului și ale canaliculilor biliari și colestaza ductulară — postductulară, care cuprinde leziunile obstructive ale tractului biliar, de la canaliculele cele mai mici și pînă la papila Vater.

În colestaza preductulară alterările sînt localizate la:

- a) sistemul microsomial de biotransformare, care interferează cu metabolismul acizilor biliari;
- b) membrana hepatocitară;
- c) desmosomi;
- d) membrana canaliculară și ectoplasma pericanaliculară;
- e) canaliculii biliari la nivelul cărora se poate localiza procesul inflamator.

Manifestările clinice și biochimice ale colestazei intrahepatice sînt asemănătoare cu cele ale colestazei prin obstrucție extrahepatică. Icterul este semnul cel mai comun, lipsind nu-



mai în colestazele parțiale. Absența durerilor și a febrei evocă mai degrabă o colestază intrahepatică, pruritul este mai puțin intens decât în colestaza extrahepatică. Depunerea lipidelor la nivelul tegumentelor, sub forma xantoamelor, este mai evidentă decât în colestaza extrahepatică. Xantoamele apar după o evoluție de minimum 3 luni. Colesterolul se poate depozita de-a lungul nervilor periferici, producând semne de nevrită.

Modificările plasmatice se caracterizează, ca și în colestaza extrahepatică, prin creșterea predominantă a bilirubinei directe, a acizilor biliari și a enzimelor de colestază (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza,  $\beta$ -glutamiltanspeptidaza, leucinaminopeptidaza). Dintre izoenzimele fosfatazei alcaline înregistrează valori mai mari izoenzima termostabilă și cea de origine intestinală. Transaminazele sînt mai des crescute decât în colestaza extrahepatică.

Bolile caracterizate prin colestază intrahepatică se clasifică, după cum colestaza reprezintă singura alterare sau se însoțește de inflamație hepatocitară, la acestea adăugându-se și o a treia categorie de obstrucție mecanică intrahepatică (13).

### Colestaza izolată

1. **Colestaza simplă din infecții** poate fi produsă de o gamă largă de bacterii, predominînd cele gram negative. Apare mai frecvent în pielonefrite și în pneumonii.

2. **Colestaza medicamentoasă** este determinată de administrarea de steroizi anabolizanți alkilați în poziția 17 $\alpha$  și de contraceptive, dar dintre bolnavii care primesc aceste medicamente numai o minoritate fac colestază. Aceste droguri produc colestază prin leziuni biochimice ale aparatului secretor hepatocitar (hipoactivi-

tatea reticulului endoplasmic neted, alterarea echipamentului enzimatic microsomial etc. ...). Icterul declanșat de alte medicamente cu reputație hepatotoxică (nitrofurantoin, sulfamide, tiorracil, fenilbutazonă, PAS etc.) este explicat mai degrabă de hepatită decât de colestază.

3. **Colestaza recurentă de sarcină** este dominată clinic de prurit, care poate să apară și în lipsa icterului, absența hepatomegaliei, creșterea ușoară a transaminazelor, în schimb, fosfatazele alcaline sînt adesea foarte crescute.

Afecțiunea debutează obișnuit între lunile 5 și 8 de sarcină și întreaga simptomatologie se remite la două săptămîni după naștere, pentru a recidiva la sarcinile următoare. Se pare că ar exista o predispoziție, care se transmite de la mamă la fiică. Boala trebuie diferențiată de steatoza acută de sarcină, care are o evoluție severă, cu transaminaze mult crescute. Femeile care fac colestază recurentă de sarcină dezvoltă icter la administrarea de contraceptive. Mecanismul patogenic este comun și rezidă în anomalii în metabolismul estrogenilor.

4. **Colestaza recurentă benignă** este caracterizată prin episoade repetate de icter colestatic reversibile spontan, cărora nu li se descoperă o cauză obstructivă, separate de intervale total asimptomatice. Biopsia hepatică evidențiază sediul centrolobular al colestazei și, inconstant, un infiltrat inflamator moderat în spațiile porte, care permite diferențierea de hepatita cronică agresivă. Microscopia electronică evidențiază leziuni hepatocitare nespecifice. În afara episoadelor colestatice ficatul este perfect normal, cu excepția unei discrete fibroze portale.

Atacurile colestatice debutează de obicei după pubertate și se succed la intervale variabile, de regulă în



fiecare an și pot să dureze o lună sau mai mult. Crizele acute sînt anunțate prin vome și sindrom pseudogripal, evocînd un debut de hepatită acută virotică. Ulterior, tabloul clinic este caracterizat prin icter colestatic (urini colorice, scaun decolorat), prurit, steatoree și, după cîțiva ani de evoluție, scădere ponderală.

Afecțiunea, inițial descrisă de către Summerskill și Walshe, are un caracter ereditar, survenind la gemeni și avînd o mare frecvență în insule Faroe. În serul acestor bolnavi predomină creșterea acizilor biliari, sugerînd o anomalie congenitală în metabolismul acestor compuși. Boala Byler și colestaza infantilă ar putea fi variante ale acestei anomalii.

5. Colestaze tranzitorii pot apare și concomitent cu agravarea insuficienței cardiace sau cu grefele septice.

6. Colestaza sugarului se instalează la o săptămînă după naștere, sau mai rar continuă icterul neonatal. Colestaza prelungită a sugarului exprimă de cele mai multe ori atrezia căilor biliare, hepatita cu celule gigante, o hepatită virotică, boala incluziilor citomegalice, sifilis congenital, galactozemie, tirozinemie, mai rar intoleranță ereditară la fructoză sau mucoviscidoză, în aceste ultime două circumstanțe, icterul apărînd mai tîrziu, după 6 luni sau chiar după un an. În afara acestor forme hepatice sau anomalii ereditare bine codificate, există puține cazuri de colestază a sugarului fără inflamație hepatică sau dezordini metabolice evidente, care durează cîteva luni. Aceste forme, care se pot remite spontan, sau pot evolua ulterior spre ciroză biliară primitivă, evidențiază histologic semne de colestază hepatică și hipoplazia canaliculilor biliari, care poate fi consecința reducerii fluxului biliar.

7. Colestaza multifactorială este observată după hemolizele mari, hipoxia putînd produce leziuni hepatocitare urmate de creșterea bilirubinemiei directe, fenomen observat mai ales în drepanocitoză. Leziunile histologice de colestază sînt minime, iar sindromul biologic de colestază este puțin exprimat. Cu toate acestea, nivelul bilirubinei serice poate să depășească 100 mg/100 ml, majoritatea fiind cu reacție directă. Acumularea acestor cantități enorme de bilirubină în ser este explicată prin colestaza secundară aportului crescut de bilirubină la ficat ca rezultat al hemolizei, prin creșterea catabolizării hemului și prin incapacitatea hepatocitului de a capta și conjuga bilirubina. Mecanismul final în toate aceste circumstanțe rezidă în clearance-ul limitat al bilirubinei în procesul secreției biliare. Acumularea bilirubinei în ser poate fi exagerată de incapacitatea rinichiului în excreția bilirubinei. Icterul colestatic postoperator aparține tot colestazei multifactoriale.

### Hepatitele colestatice

Numeroși agenți agresori lezează atât aparatul biliar secretor, cît și organele hepatocitare, de aceea colestaza intrahepatică este o manifestare comună a numeroase boli hepatice acute și cronice.

1. Hepatitele medicamentoase colestatice au tabloul morfologic dominat de colestază, la care se asociază necroze în focar și inflamație portală moderată. Prototipul hepatitelor medicamentoase colestatice este icterul clorpromazinic, care survine la aproximativ 1% din cazurile tratate. Alte forme, provocate de inhibitori ai monoaminoxidazei, halotan,  $\alpha$ -metildopa, oxifenisatină, paracetamol etc., sînt asemănătoare hepatitelor



acute virotice, colestaza fiind însoțită de necroze lobulare întinse.

2. **Hepatitele acute virotice formă colestatică** sînt caracterizate prin faptul că rare ori colestaza apare de la începutul bolii, de cele mai multe ori devenind manifestă după 3 săptămîni de evoluție, cînd în loc să asistăm la decolorare, în discrepanță cu regresivitatea sindromului hepatocitolitic, icterul se intensifică. Icterul se însoțește de prurit, oligurie cu urini colorice, scaun decolorat, creșterea bilirubinei directe la valori de peste 15 mg/100 ml, creșterea enzimelor de colestază, a colesterolului și a  $\beta$ -lipoproteinelor. Diagnosticul diferențial este dificil, mai ales în prima eventualitate (colestaza precoce), fiind cel mai bine rezolvat prin descoperirea markerilor virotici.

3. **Hepatita alcoolică acută** îmbracă adesea o formă colestatică. Anamneza și punctia biopsică hepatică, prin evidențierea steatozei, a necrozei hialine centrale și a corpiilor Mallory, elucidează diagnosticul.

4. **Ciroza biliară primitivă** (colangita cronică distructivă nonsupurativă sau boala Hanot-Mac Mahon) reprezintă o formă particulară de colestază intrahepatică prelungită, cu evoluție stadială, datorată distrucției progresive a canaliculilor biliari prin agresiune autoimunitară. Sindromul colestatic, chiar în absența icterului, este dominat de prurit, xantoame, creșterea fosfatazei alcaline, a colesterolului, a fosfolipidelor, a lipoproteinei X și a acizilor biliari. În ser se pun în evidență în 90—95% din cazuri anticorpi antimitocondriali, prezența lor avînd mare valoare diagnostică. Evoluția bolii este variabilă ca durată de la 5 la 10 ani, dar este întotdeauna mortală, de cele mai multe ori moartea fiind consecința insuficienței hepatocitare sau a unor hemoragii digestive datorate hipertensiunii portale.

Colestaza poate complica orice formă de ciroză, mai ales în stadiile avansate, imprimînd bolii o evoluție nefavorabilă. Colestaza prelungită determină modificări ale hepatocitelor de la periferia nodulilor de regenerare, cu apariția corpiilor Mallory.

### Colestaza mecanică intrahepatică

Obstrucțiile intrahepatice se însoțesc de obicei de obstacole extrahepatice sau de colestază simplă. Interferența mecanică cu fluxul biliar în zone limitate ale sistemului canalicular biliar intrahepatic, ca în litiaza intrahepatică, determină colestază focală, care se traduce printr-un sindrom colestatic particular, cu bilirubinemia normală. Icterul apare numai cînd obstacolul intrahepatic se generalizează, sau cînd obstrucția focală se complică cu leziuni hepatocitare difuze (septicemie, anorexie).

1. **Cancerul canalului hepatic comun** reproduce întru totul tabloul colestazei prin obstacol extrahepatic, diferențiindu-se de aceasta prin vezicula goală și prin aspectul radiologic normal al coledocului. Tumoarea poate fi localizată la o singură ramură a canalului hepatic și, ulterior, s-o invadeze și pe cealaltă sau hepaticul comun. Dacă tumoarea interesează o singură ramură a canalului hepatic, lobul respectiv este sediul unei hidrohepatoze.

2. **Colangita supurată și pericolangita fibroasă** se caracterizează prin formarea de abcese hepatice. Procesul supurativ poate să invadeze sistemul port și limfaticile, ducînd la pileflebită și la inflamație limfatică. Cicatricele din jurul canalelor biliare intrahepatice formează obstacole permanente în scurgerea bilei. Pericolangita poate să acompanieze colita ulceroasă.



3. **Atrezia biliară congenitală** este o afecțiune datorată, fie unui defect de dezvoltare a căilor biliare mici, fie distrugerii secundare a căilor biliare normal formate.

4. **Dilatația congenitală a canalelor biliare intrahepatice** (boala Caroli).

5. **Anevrismele ramurilor arterei hepatice** se pot perfora în canalele biliare, producând colestază și hemobilie.

6. **Metastazele canceroase în ficat** se asociază frecvent cu colestază, mai ales în stadiile avansate. Uneori, icterul este primul semn clinic, fiind

însoțit de regulă de hepatomegalie dură, neregulată. Colestaza se datorează interferenței dintre fluxul biliar și leziunile neoplazice distructive. Mai este incriminată alterarea hepatocitului în cadrul bolii canceroase, prin intervenția unor factori umorali. În limfoame și mai ales în boala Hodgkin, colestaza intrahepatică este comună. În boala Hodgkin intervine o obstrucție mecanică datorată cicatricilor intrahepatice, care distrug sistemul canalicular biliar. În formele neobstructive colestaza este localizată, centrolobular.

## Fiziopatologia litiazei biliare

Litiaza biliară este consecința secreției biliare alterate, care favorizează precipitarea unor constituenți biliari de predilecție în sistemul căilor biliare extrahepatice și în special în rezervorul biliar (vezicula biliară). În proporție de 60—80% litiaza biliară este asimptomatică, fiind descoperită prin examen radiologic, intervenții chirurgicale în etajul supramezocolic, cu ocazia unor complicații sau la necropsie. Prezența calculilor favorizează complicațiile mecanice și/sau infecțioase și duce la alterări ireversibile ale pereților veziculei și căilor biliare (angiocolecistite cronice), cu implicații majore asupra funcționalității acestora: vezicula exclusă, insuficiență biliară, diskinezii.

Litiaza biliară, afecțiunea digestivă cea mai frecventă, este larg răspândită în întreaga lume. Incidența ei crește cu vârsta, atingând un maximum după 50 de ani și scăzând după 70 de ani; de asemenea este în general de 3 ori mai frecventă la femei, la care statisticile necropsice înregistrează o frecvență de 5% la femeile din decada a III-a și de 30% la cele din decada a VII-a (47). Frec-

vența litiazei biliare este redusă la copil datorită particularităților în compoziția bilei, conținând în concentrații reduse de colesterol și acid deoxicolic, consecutiv sărăciei florei microbiene intestinale. Scăderea acidului deoxicolic stimulează prin mecanism de *feedback* elaborarea acidului chenodeoxicolic.

Creșterea frecvenței litiazei biliare cu vârsta se explică prin:

a) staza veziculară, favorizată de reducerea aportului alimentar, viața sedentară, reducerea mobilității diafragmului (emfizem pulmonar, obezitate), diminuarea contractilității veziculei din cauza miasteniei și scăderea secreției de colecistokinină;

b) creșterea viscozității bilei, cu tendința de a trece din starea coloidală de sol în starea de gel;

c) reducerea biligenezei cu alterarea compoziției bilei;

d) creșterea colesterolemiei;

e) reducerea hormonilor sexuali.

Predominanța feminină a afecțiunii este explicată prin compoziția diferită a bilei la cele două sexe, acțiunea hormonilor estrogeni și intervenția sarcinii. La femeile bila veziculară are o concentrație mai mare



în substanțe solide decât la bărbat (14% față de 9%), iar raporturile dintre acizii 12  $\alpha$ -hidroxilați și cei nehidroxilați, dintre sărurile biliare glicinoconjugate și cele taurinoconjugate, precum și raportul dintre acizii colic și deoxicolic sînt modificate în sensul favorizării precipitării colesterolului. Contractilitatea veziculei biliare descrește progresiv în timpul ciclului menstrual. La femeia cu litiază biliară, panta contractilității veziculei manifestă o regresivitate semnificativă în faza foliculinică a ciclului menstrual, foliculina favorizînd litogeneza nu numai prin hipotonizarea veziculei biliare, dar și prin inhibiția enzimelor limitante în transformarea colesterolului în acizi biliari (7  $\alpha$ -hidroxilaza microsomială).

Sarcina favorizează litogeneza biliară datorită hipercolesterolemiei, împiedicării fluxului biliar și stazei biliare din cauza creșterii presiunii intraabdominale și, în ultimul trimestru, prin hipotonizarea veziculei biliare, ca urmare a hormonilor (53).

Penetrația litiazei biliare înregistrează mari variații geografice, demonstrînd intervenția factorilor genetici. Litiaza biliară este deosebit de frecventă în Europa, S.U.A., Orientul Mijlociu (7,5—22%) și necunoscută sau rară în Indonezia, Egipt, Africa Centrală, China, Japonia, India (56). Incidența bolii la europeni este aproape de două ori mai mare decât la africani și asiatici. Raritatea litiazei la africani și asiatici se datorează regimului alimentar și compoziției diferite a bilei. De exemplu, la populația Masai, precum și la negrii din America de Nord, bila este subsaturată în colesterol, în timp ce la unele populații indiene din S.U.A. (prima, hipewa, navajo, kero-kaee) litiaza biliară este deosebit de frecventă (54%), din cauza scăderii pool-ului acizilor biliari.

După compoziția chimică, calculii biliari se împart în: colesterolici (85—90%), pigmentari (5—8%), micști și, foarte rari, calculii constituiți din carbonat de calciu. Trebuie precizat însă că numai rare ori calculii biliari sînt colesterolici sau pigmentari puri, de cele mai multe ori este vorba de variații multiple ale compoziției procentuale de la calculii pigmentari aproape puri pînă la cei colesterolici aproape puri.

Natura calculilor diferă după aria geografică. În Europa și America de Nord calculii sînt formați mai mult din colesterol și  $\text{CaCO}_3$ , în regiunea tropicală predominînd bilirubinatul de calciu, ca o consecință a proceselor hemolitice și a parazitozelor. În Africa de Sud calculii biliari sînt alcătuiți din colesterol, fosfat și palmitat de calciu. În Japonia în timpul războiului predominau calculii din bilirubinat de calciu (70—80%), pentru că astăzi incidența acestora să se reducă la 30% în favoarea calculilor de colesterol (39), modificare atribuită europeanizării regimului alimentar în Japonia postbelică.

Impresia generală este că litiaza biliară ar fi mai frecventă la obezi, la care s-a demonstrat o concentrație crescută a colesterolului în bilă (61), precum și la persoanele cu alimentație bogată în grăsimi și glucide. Cu toate acestea din 1 000 bolnavi cu litiază biliară, 56% au prezentat o greutate normală sau subnormală (65).

### Patogenia litiazei biliare

Patogenia litiazei biliare diferă profund în calculoza colesterolică și cea pigmentară.

### Litogeneza colesterolică

În organism colesterolul se află sub două forme: neschimbabilă și schimbabilă, de variațiile ultimei

forme depinzind concentrația colesterolului biliar. Colesterolul schimbabil este alcătuit din două *pool*-uri:

a) *pool*-ul lent miscibil (630 mg/kg corp), care corespunde colesterolului tisular;

b) *pool*-ul rapid miscibil (370 mg/

Dietele drastice de slăbire favorizează litogeneza, deoarece, fiind sărace în grăsimi și glucide, mobilizează grăsimile de depozit, măbind concentrația colesterolului biliar.

Variațiile colesterolemiei nu modifică în mod corespunzător concentra-

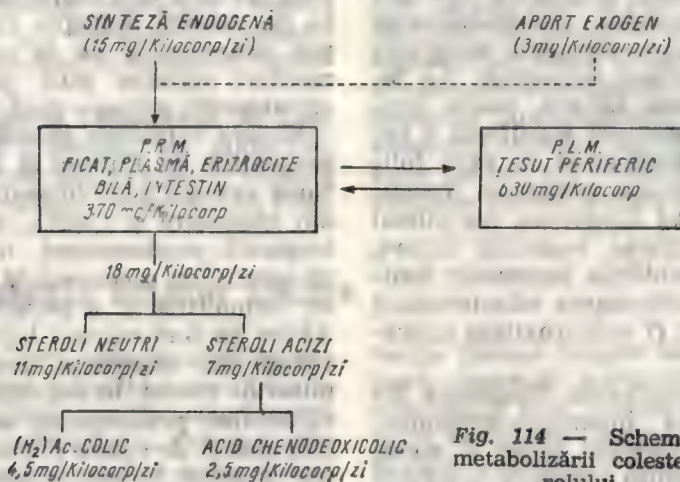


Fig. 114 — Schema metabolizării colesterolului

kg corp), care corespunde colesterolului din plasmă, eritrocite, ficat, bilă și intestin. Acest ultim *pool* participă la metabolismul activ al colesterolului, deoarece prin intermediul lui se fac intrările și ieșirile colesterolului din organism. În mod normal intrările egalizează ieșirile, adică  $18 \text{ mg/kg corp/24 ore}$ . Cea mai mare parte a colesterolului care intră în organism provine din sinteza endogenă ( $15 \text{ mg/kg corp/24 ore}$ ) și numai o proporție nesemnificativă din aport alimentar ( $3 \text{ mg/kg corp/24 ore}$ ) (35). Pierderile de colesterol se fac prin excreție fecală (3/5) și prin conversiune în acizi biliari la nivelul hepatocitului (33) (fig. 114).

Obezitatea se caracterizează prin creșterea ambelor *pool*-uri ale colesterolului schimbabil, prin exacerbația sintezei endogene a colesterolului, precum și prin creșterea pierderilor sub formă de steroli (33).

ția colesterolului biliar, explicind constatarea că hipercolesterolemia familială nu se însoțește de formarea de calculi biliari. Cu toate acestea alimentația hipercalorică, bogată în acizi grași saturați, reprezintă un factor favorizant al litogenezei biliare (3, 7). Maimuțele hrănite cu o dietă semipurificată, care conține unt și colesterol, elaborează o bilă bogată în colesterol. La aceste maimuțe litiaza biliară este mult mai frecventă decât la loturile hrănite cu o dietă semipurificată fără colesterol, sau cu dietă obișnuită (68). La maimuțele hrănite cu colesterol se observă scăderea *pool*-ului acizilor biliari, a concentrației acidului deoxicolic și creșterea raportului acid taurocolic/acid taurochenodeoxicolic.

La om, printre condițiile favorizante ale litogenezei biliare, se menționează afecțiunile extrabiliare, printre care: pancreatita cronică, ci-



roza hepatică, diabetul zaharat și intervențiile chirurgicale pentru ulcer gastroduodenal, precum și administrarea unor medicamente. Litiaza biliară se asociază frecvent cu pancreatita cronică, explicația acestei asocieri fiind atribuită unei origini comune a celor două afecțiuni: refluxul sucului duodenal în canalele biliare și pancreatice (13). Frecvența litiazei biliare la cirotici este de 4,7—38% (13, 64), factorii favorizanți ai litiazei fiind: alterarea litogenezei, scăderea pool-ului acizilor biliari, excesul de estrogeni neinactivați, staza veziculară, pancreatita cronică de însoțire și, mai ales, hemoliza cronică secundară hipersplenismului, în ciroza hepatică predominând calculii de bilirubinat de calciu (80%). În diabetul zaharat litiaza biliară este observată în 25% din cazuri, fiind favorizată de staza veziculară, consecință a neuropatiei viscerale, de pancreatita cronică de însoțire, de dieta hiperlipidică, de scăderea brutală în greutate. La acestea adăugăm asocierea frecventă dintre diabetul zaharat și hiperlipoproteinemile tip IV, precum și acțiunea stimulantă a insulinei asupra hidroximetilglutaril-CoA-reductazei, enzima cheie în sinteza colesterolului. Apariția litiazei biliare după rezecția gastrică tip Billroth II este explicată prin scoaterea duodenului din circuitul alimentar. Mucoasa duodenală, fiind lipsită de acțiunea stimulantă a secreției gastrice, elaborează în cantități insuficiente hormonii incriminați în controlul contracției veziculare și a deschiderii sfincterului Oddi (colecistokinină-pancreozimină, secretină). Incidența litiazei biliare ar fi mai mare după vagotomie (30%), datorită secționării fibrelor vagale hepatice, care stimulează colereza și concentrația în acizi biliari a bilei. Frecvența litiazei biliare după intervenții chirurgicale pentru

ulcer gastroduodenal nu pare a se modifica semnificativ.

O altă condiție favorizantă a litogenezei biliare este constipația prin staza intestinală. Prolungirea contactului dintre acizii biliari și flora intestinală antrenează elaborarea în exces de acid deoxicolic și, în mod secundar, prin mecanism de *feedback*, scăderea concentrației acidului chenodeoxicolic. Administrarea prin-zurilor alimentare, prin accelerarea tranzitului intestinal are efect invers, de scădere a acidului deoxicolic și scăderea acidului chenodeoxicolic. Metronidazolul, prin reducerea florei intestinale, mărește concentrația acidului chenodeoxicolic, iar administrarea prelungită de clofibrat favorizează litogeneza biliară, deși clofibratul are reputația că diminuează sinteza hepatocitară de colesterol și acizi grași (16). Acțiunea litogenetică a acestui drog este explicată prin mobilizarea colesterolului tisular la ficat, mărin­d astfel concentrația colesterolului în bilă.

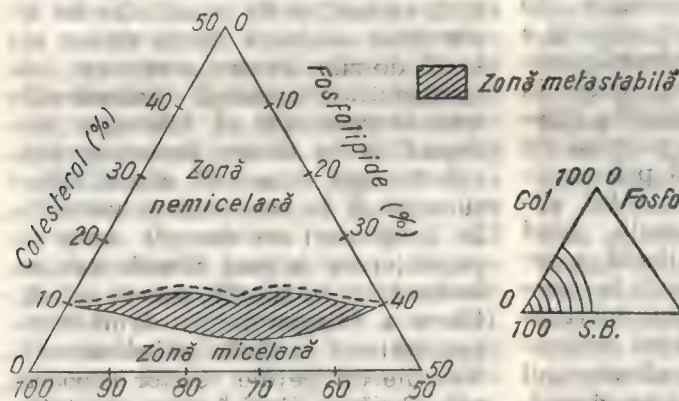
Calculii se formează repede în bilă, viteza lor de constituire *in vitro* fiind evaluată de la câteva ore la 25 de zile. Pentru a înțelege mecanismul litogenezei, colesterolice trebuie reamintit că bila este concepută ca un sistem cuaternar alcătuit din apă, colesterol, săruri biliare și lecitină, în concentrații variabile. În linii mari se descriu două rapoarte, care asigură menținerea colesterolului în soluție, sau de solubilizare a colesterolului: săruri biliare/colesterol și fosfolipide/colesterol. Valorile critice ale acestor rapoarte, sub al căror nivel începe precipitarea colesterolului, sînt de 10 pentru primul și de 3 pentru al doilea (58).

Colesterolul, sărurile biliare și lecitina sînt lipide amfipatice, care în soluție se orientează la interfața dintre apă-ulei sau apă-aer, dar numai sărurile biliare sînt hidrosolu-



bile și posedă astfel calitatea de detergenți. Colesterolul este un lipid polar insolubil, alcătuit dintr-un nucleu steroidic intens hidrofîl, prevăzut cu o singură grupare hidrofilă în poziția 3. În mediul apos, colesterolul formează un strat monomolecular stabil la nivelul interfezei apă-aer. Solubilizarea sa în bilă este asigurată prin formarea unor miceli mixte de colesterol, săruri biliare și lecitină.

Lecitina este un fosfolipid polar insolubil, care de asemenea în soluție se dispune într-un strat monomolecular, stabil la interfața apă-aer. În mediul apos, apa intră în molecula de lecitină, determinînd formarea unui cristal lichid lamelar. Moleculele se umflă cu apă și se grupează în lanțuri bilamelare, realizînd figuri mielinice vizibile la microscopia electronică, fenomen cunoscut sub numele de leiotropism monomorfic. Cristalul lichid de lecitină poate să încorporeze un anumit număr de molecule de colesterol și astfel să le solubilizeze.



Sărurile biliare sînt lipide polare solubile. Comportamentul lor în soluție apoasă depinde de concentrație și temperatură: în concentrație slabă formează o soluție ideală, iar în concentrație mare, dacă temperatura este joasă, formează o suspensie

cristalină și, dacă temperatura este mai mare, realizează un sistem micelar. S-a stabilit o diagramă triunghiulară între concentrația în soluție a celor trei molecule amfipatice descrise, cunoscută sub numele de triunghiul Admirand și Small (1). S-a demonstrat că pentru o concentrație a bilei în substanțe solide de 5—20%, orice sistem caracterizat printr-un punct situat în interiorul unei anumite zone a diagramei reprezintă o soluție micelară, în care colesterolul este în întregime solubilizat, aceasta fiind definită drept zona micelară a triunghiului. Orice sistem caracterizat printr-un punct situat în afara acestei zone corespunde unei soluții tulburi, în care colesterolul nu se găsește numai în formă micelară, ci și sub formă cristalină sau lichid-cristalină, suprafața corespunzătoare acestor sisteme fiind denumită zona nemicelară a triunghiului. Între cele două zone există o zonă intermediară, denumită zona metastabilă-labilă, în care soluțiile, deși sînt limpezi, conțin miceli su-

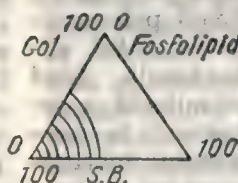


Fig. 115 — Triunghiul Admirand-Small

prasaturate în colesterol, care eliberează colesterolul sub formă cristalină sau lichid-cristalină (1, 36) (fig. 115).

Bila devine litogenă, fie cînd conține în exces substanțe proprii organismului, în special colesterol, sau



substanțe străine, fie cînd are un deficit în substanțe solubilizante (13). Este ușor de înțeles că ori de cîte ori vor scădea concentrațiile sărurilor biliare și/sau ale lecitinelor în bilă, va crește concentrația colesterolului cu peste 10—15%, și se vor crea condiții favorizante precipitării colesterolului. Scăderea sărurilor biliare este de cele mai multe ori consecința reducerii *pool*-ului acizilor biliare, care poate fi datorată intervenției a două mecanisme:

a) incapacitatea ficatului de a crește sinteza acizilor biliari în condițiile diminuării reabsorbției acestora;

b) sinteza hepatică deficitară a acizilor biliari din cauza deficitului de colesterol-7- $\alpha$ -hidroxilază (normal concentrația acestei enzime în ficat este de  $9 \pm 2$  moli/mg de proteină).

Acizii biliari primari, reprezentați de către acidul cholic și acidul chenodeoxicolic, sînt sintetizați la nivelul hepatocitului din colesterol prin intervenția unei enzime colesterol-7- $\alpha$ -hidroxilază a cărei concentrație este scăzută în litiaza biliară. Conjugarea lor cu glicină sau taurină (la om predomină glicinoconjugatii din cauza aportului insuficient de taurină prin alimentație) se face tot la nivelul hepatocitului și sub această formă sînt eliminați în bilă, se acumulează și sînt concentrați în vezicula biliară. Sărurile biliare, ajunse în intestin, participă la digestia și absorbția grăsimilor, prin mecanismul formării miceliilor mixte, apoi sînt absorbite în cea mai mare parte (95—98%) la nivelul ultimei anse ileale, unde există receptori specifici pentru sărurile biliare. Absorbția sărurilor biliare la acest nivel este un proces activ energodependent. Numai o mică parte din sărurile biliare se absorb în mod pasiv la nivelul jejunului. Dintre sărurile biliare primare 75% sînt ab-

sorbite ca atare, restul sînt deconjugate, sub acțiunea florei bacteriene intestinale, eliberînd glicina și taurina, care se absorb separat de acizii biliari. Flora microbiană intestinală își continuă acțiunea asupra acizilor biliari neabsorbiți, dehidroxilîndu-i și transformîndu-i în acizi biliari secundari: acidul deoxicolic, absorbit ulterior în proporție de 1/3—1/4 (restul este excretat în fecale) și acidul litocolic, insolubil, care este absorbit în proporție de 25% (41). După absorbție acizii biliari sînt legați de albumină și retransportați pe cale portală la ficat.

Ciclul enterohepatic al acizilor biliari se repetă de 6—10 ori pe zi, ficatul excretînd astfel 25—30 g acizi biliari în 24 ore, în condițiile unui *pool* de acizi biliari de numai 3—5 g. Această situație este posibilă numai în cadrul regimului strict de economii pe care organismul îl aplică acizilor biliari, prin intermediul ciclului enterohepatic. Prin fecale se pierd zilnic 200—600 mg acizi biliari, ficatul fiind capabil să înlocuiască în fiecare zi 600 mg. Ori de cîte ori se rupe echilibrul dintre pierderi — ciclul enterohepatic — sinteza hepatică (mecanism de *feedback*), *pool*-ul acizilor biliari se reduce, amenințînd raporturile de solubilizare a colesterolului în bilă.

În litiaza biliară *pool*-ul acizilor biliari este redus la 46—57% din valoarea sa normală. Populațiile indiene din S.U.A., la care litiaza biliară este deosebit de frecventă, au un *pool* de acizi biliari de numai 1,1 g la femei și 1,6 g la bărbați, producția zilnică de acizi biliari fiind mai mică decît la populațiile din Europa și America de Nord (320 mg) (70). Reducerea *pool*-ului de acizi biliari se datorează incapacității hepatocitului de a sintetiza cantitatea de acizi biliari necesară pentru compensarea pierderilor. În-



treruperea ciclului enterohepatic, fie prin șuntarea bilei (stenoză coledociană, fistulă biliară), fie prin malabsorbție (boala Crohn, sindrom Zollinger-Ellison, inflamație sau rezecție ileală, enteropatie glutenică, disfuncții ileale, a- $\beta$ -lipoproteinemie, a- $\gamma$ -globulinemie, limfoame intestinale, boala Whipple, iradiere, amiloidoză, arterită mezenterică, tratamente cu neomicină, fenoltaleină etc.), duce la pierderea sărurilor biliare și în consecință la reducerea pool-ului de acizi biliari.

În litiaza biliară colesterolică, bila hepatică este saturată în colesterol în proporție de 60%, expunând la precipitare. Sinteza hepatică a colesterolului din acetyl-CoA este guvernată prin efectul de *feedback* al colesterolului alimentar și este modulată de nivelul acizilor biliari. Sedul principal al controlului este conversiunea  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG) în mevalonat, sub acțiunea enzimei HMG-CoA-reductaza. În litiaza biliară colesterolică activitatea acestei enzime este crescută. Sinteza hepatică a colesterolului este stimulată de întreruperea ciclului enterohepatic al acizilor biliari, administrarea de colestiramină sau *by pass*-ul ileal.

În mecanismul litogenezei biliare multă vreme au fost incriminați ca factori favorizanți: staza biliară, infecția, alcalinizarea bilei și perturbările coloidale. Staza favorizează creșterea calculilor, în absența ei miceliile precipitate putând fi eliminate. Naunyn rezuma mecanismul formării calculilor la doi factori, staza și suprainfecția, iar Moynihan considera „calculul biliar drept un monument în memoria bacteriilor moarte”. Infecțiile cu streptococ, Esch. coli, actinomyces însoțesc litiaza biliară în proporție de 10—66% din cazuri, fiind mai degrabă consecința litiazei și nu cauza acesteia.

Acești germeni pot interfera cu procesul litogenetic prin deconjugarea sărurilor biliare, care precipită la un pH mai mic de 6,5 și prin hidroliza glucuronidbilirubinei în bilirubină liberă, care de asemenea precipită în mediul biliar, mecanism care stă la baza formării calculilor pigmentari. Alți germeni elaborează fosfolipaza A, enzimă cu acțiune hidrolizantă asupra lecitinelor și care se regăsește în cantități crescute în bila litiazicilor. Infecția mai acționează asupra peretelui vezicular favorizând descuamarea, iar epitelile descuamate formează material pentru nuclearea calculilor. De asemenea peretele vezicular inflammat mărește gradul de resorbție a sărurilor biliare, înclinând astfel balanța în direcția precipitării colesterolului. Dintre celelalte infecții, febra tifoidă a avut o reputație nemeritată ca agent etiologic al litiazei biliare, întrucât bacilul tific a fost descoperit numai întâmplător în veziculele litiazice, iar colecistita este o complicație puțin frecventă a febrei tifoide.

Perturbările în starea coloidală a bilei, datorate creșterii conținutului acesteia în mucoproteine și formarea microprecipitatelor, au fost de asemenea incriminate a participa la producerea calculozei biliare colesterolice. Rolul litogenetic al glicoproteinelor este încă nelămurit, deși s-a arătat că cei mai mulți calculi conțin glicoproteine și că la litiazici concentrația biliară a acestor constituenți este crescută. Această modificare ar avea ca urmare creșterea viscozității bilei, care favorizează retenția de microsferoliți în colecist și formarea de calculi. Dar glicoproteinele ar mai putea să favorizeze litogeneza și prin legarea cristalelor, favorizând formarea reticulului necesar pentru depunerea de cristale și sechestrarea de săruri biliare, dimi-



nuînd astfel disponibilitatea lor pentru formarea de miceli.

Formarea calculilor este un proces complex, încă incomplet cunoscut, care se desfășoară în trei etape:

1. *Perturbarea secreției biliare.* Bila anormală este elaborată de către hepatocit, anomalia constînd în disproporția dintre colesterol, pe de o parte, și sărurile biliare și lecitină, pe de altă parte. Bila suprasaturată în colesterol este litogenă, pentru că se separă în două faze: lichidă și solidă, în faza solidă colesterolul devenind precipitabil. S-a menționat că rolul esențial în elaborarea bilei anormale îl deține hepatocitul, bila elaborată de acesta putînd fi ulterior puțin modificată în tranzitul ei prin arborele biliar. Sărăcirea pool-ului de acizi biliari sub 60% din valoarea normală creează condiții litogenice, la fel ca și deconjugarea sărurilor biliare sub acțiunea agenților infecțioși deoarece sărurile biliare deconjugate sînt incapabile să formeze miceli și, nefiînd ionizate la pH-ul bilei, manifestă o marcată tendință la precipitare. Sărurile biliare libere intră în competiție cu colesterolul pentru a fi solubilizate la nivelul cristallului lichid de lecitină, scoțînd astfel colesterolul din miceli și agravînd circumstanțele precipitante.

2. *Nuclearea microcristalelor.* Pentru ca precipitatul de microcristale să ducă la formarea calculului este necesară intervenția unor agenți nucleați: pigmenți biliari, proteine, bacterii, mucus, malformații ale veziculei biliare.

3. *Creșterea calculilor.* Calculii biliari odată formați nu rămîn ca atare, nu sînt statici. Ei sînt rezultatul dezechilibrului fizico-chimic al bilei, fiind în permanență în interrelație cu constituenții acesteia. Dacă bila continuă să fie litogenă rămîn la același volum, sau pot chiar să descrească. Dimensiunile limitate ale

veziculei biliare reduc volumul bilei, care vine în contact cu calculii, prin aceasta diminuînd posibilitatea de schimb între bilă și calculi (fig. 116).

Dizolvarea calculilor colesterolici se bazează pe constatarea că ei se

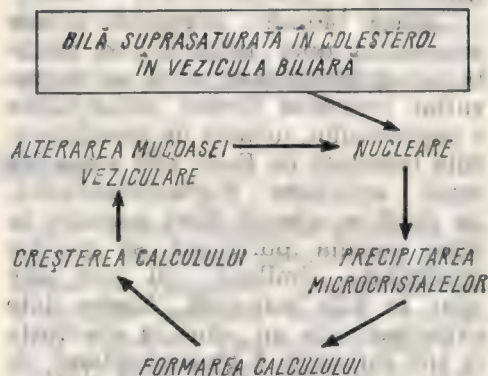


Fig. 116 — Creșterea calculilor (reprodusă după Davenport 1975)

dezagregă dacă sînt puși în bilă (Naunyn, 1896). S-au propus numeroase substanțe pentru dizolvarea calculilor biliari printre care: lecitina, sterolii vegetali, gliceride cu lanț mijlociu, fenobarbital etc., dar numai acidul chenodeoxicolic s-a dovedit activ, făcînd ca bila litogenă să devină nелitogenă.

### Litogeneza pigmentară

Mai rar întîlnită decît cea colesterolică, litiaza pigmentară are etiopatogenie, manifestări clinice și tratament diferite. Calculii de bilirubinat de calciu sînt bruni, fragili, neregulați și cu suprafața de secțiune amorfă. Întîlniți cu frecvență egală la bărbați și femei, mai ales în jurul vîrstei de 50 de ani, calculii biliari pigmentari se formează frecvent nu numai în colecist (ca cei colesterolici), dar și în căile biliare. Litiaza pigmentară este mai frecventă în țările asiatice, comparativ cu S.U.A. și țările europene și este asociată cu



anumite afecțiuni, în special cu anemiile hemolitice (siclemia, talasemia major, sferocitoza congenitală), eritroblastoză fatală gravă, ciroza alcoolică și recent a fost descrisă la purtătorii de proteze valvulare mitrale.

Litiaza biliară pigmentară este consecința unor tulburări în metabolismul bilirubinei, care au ca rezultat creșterea formei neconjugate a pigmentului, urmată de precipitare. Bila infectată cu *Esch. coli* are o intensă activitate  $\beta$ -glucuronidazică, iar dacă se adaugă bilei normale *in vitro* enzima purificată se produc precipitate, similare cu cele care apar în bila infectată. Aceste date experimentale au dus la concluzia că sub influența  $\beta$ -glucuronidazei, de origine probabil bacteriană, bilirubinglucuronidul biliar este deconjugat și bilirubina liberă (neconjugată) se combină cu calciul, formînd bilirubinatul de calciu. Excesul de bilirubină neconjugată formează complexe columnare care precipită, formînd calculi radioopaci. Frecvența crescută a litiazei pigmentare și a colangiohepatitei în țările asiatice, în special în Japonia, a fost atribuită infecției ascendente a căilor biliare consecutivă duodenitei, determinată de facilitarea creșterii germenilor în duoden din cauza hipo- sau a aclorhidriei foarte frecvente în aceste țări (44). Alteori aceste complicații apar ca urmare a stazei și infecției secundare a arborelui biliar, datorită prezenței intraluminală a unor paraziți (ascarizi).

Litiaza pigmentară survine însă, uneori, și în condițiile unei bile sterile, dar litogenice, din cauza unor cantități crescute de bilirubină neconjugată. În condiții fiziologice bila din vezicula biliară conține doar mici cantități de bilirubină neconjugată și nu există nici un semn de hidroliză detectabilă a bilirubinei conju-

gate. La bolnavii cu litiază pigmentară s-a sugerat că  $\beta$ -glucuronidaza produsă de epiteliul colecistului, sau secretată în bilă de către ficat, ar fi cauza hidrolizei bilirubinei conjugate, urmată de precipitarea pigmentului biliar. Alți autori au susținut că  $\beta$ -glucuronidaza, prezentă în mici cantități în bilă, acționează din cauza scăderii unui inhibitor normal prezent în bilă (glucaro-1.4-lactona), dovadă fiind faptul că administrarea orală de acid glucaric inhibează activitatea enzimei. Odată precipitat bilirubinatul de calciu sub formă de cristale, în continuare are loc agregarea și concrețiunea, formîndu-se calculul pigmentar (7).

### Litogeneza calcică

Calculii constituiți din carbonat de calciu sînt formați din grăunțe fine (nisipul biliar), foarte dense și deci radioopace. Acești calculi apar numai în veziculele biliare „excluse“, lipsite de comunicare cu canalele biliare mari, în care se găsește „bilă albă“, ca urmare a hipersecreției de carbonat de calciu de către peretele colecistului. Excesul de calciu și modificările de pH favorizează precipitarea substanțelor aflate în stare de sol în bilă și formarea calculilor calcici.

### Litogeneza mixtă

Calculii micști, de fapt cei mai frecvent întîlniți, sînt numeroși, fațetați, poliedrici, de dimensiuni variate și neomogeni, nucleul lor friabil, radiar sau stelat, cafeniu, fiind înconjurat de straturi concentrice și alternante de colesterol și bilirubinat de calciu. Inflamația septică, consecutivă stazei biliare prin obstrucția canalului cistic, însoțește frecvent calculii micști. Patogenia calculozei



mixte constă în asocierea mecanismelor care produc precipitarea colesterolului cu infecția, de aceea litiazei colesteroalice inițiale i se adaugă un strat de bilirubinat de calciu și, dacă infecția a fost doar tranzitorie, se va depune un nou strat de colesterol și așa mai departe.

Prezența calculilor în căile biliare, mai ales în calea biliară principală,

împiedică fluxul biliar. Prin acțiunea lor iritantă declanșează dezordini motorii la distanță de ordin distonic, dissinergic și diskinetic. Complicațiile cele mai frecvente ale litiazei biliare sînt cele mecanice și infecțioase: hidrocolecistul, colecistita acută, colecistita cronică, fistula biliară, ileusul biliar, hemobilia, pancreatitele și hepatita satelită.

## Fiziopatologia diskineziilor biliare

Diskineziile biliare sînt sindroame biliare organo-funcționale, caracterizate prin perturbări motorii și secretorii ale căilor biliare, care nu au un substrat anatomic local evident și care recunosc în etiologia lor cauze variate de ordin general, local sau visceral. Leziuni minime localizate la nivelul „punctelor nodale” ale căilor biliare (col vezicular, cistic, hepatic comun, coledoc terminal, sfincter Oddi, sfincter Kappandji) antrenează perturbări importante înapoia lor (12). De cele mai multe ori obstacolul este situat la nivelul celor două strîmtori fiziologice ale căilor biliare: colul vezicular și sfincterul Oddi, producîndu-se hipertonie combinată cu hipersistolie. Se realizează perturbări de ordin diskinetic, distonic și dissinergic.

Conceptul asupra diskineziilor biliare este variabil interpretat în diverse regiuni ale globului, aceste afecțiuni fiind privite cu interes în Europa, în special în Franța, în țara noastră și în America de Sud și fiind minimalizate în S.U.A. și Anglia. În practica de policlinică ele sînt o realitate, predominînd la sexul feminin (79,47%) și la decada de vîrstă 41—50 ani (12, 13).

Primele descrieri ale diskineziilor biliare se datorează lui Wesphal (1922), care le atribuia asincronis-

mului dintre contracția veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi, avînd ca rezultate perturbări ale evacuării veziculei biliare, traduse prin tulburări dispeptice biliare și dureri, datorite contractilității crescute sau distensiei veziculei biliare. În concepția lui Wesphal mecanismul patogenetic rezidă într-o disfuncție a sistemului nervos vegetativ. Noi (12) am demonstrat rolul reflexelor scurte prin acțiune iritantă exercitată de leziuni minime inflamatorii sau fibroase, localizate la nivelul zonelor reflexogene ale căilor biliare extrahepatice. Reflexele viscerele declanșate de afecțiuni ale organelor în vecinătate (ulcer gastro-duodenal, duodenite, afecțiuni ginecologice) produc perturbări motorii și secretorii ale căilor biliare. Am demonstrat și rolul dezordinilor endocrine în producerea diskineziilor biliare: hiperfoliculinie, tetanie, distiroidii, menopauză.

În mecanismul patogenetic, pe lângă factorii menționați, mai sînt incriminate perturbări în acțiunea colecistokininei și a anticelecistokininei. Din acest punct de vedere sînt descrise 5 tipuri de diskinezii biliare:

— tipul I, caracterizat prin hiposecreție de colecistokinină (hipotonie veziculară);

— tipul II datorat reducerii anticolecistokininei (hiperevacuare veziculară);

— tipul III provocat de predominanța anticolecistokininei (colecistatonie);

— tipul IV consecință a excesului de colecistokinină (hipertonie biliară);

— tipul V caracterizat prin exces de colecistokinină și scăderea anticolecistokininei observat numai în pancreatitele acute (12).

## Fiziopatologia inflamațiilor biliare

Procesele inflamatorii pot fi localizate numai la nivelul veziculei biliare — colecistite —, sau să intereseze arborele biliar în întregime, inclusiv căile biliare intrahepatice — angiocolecistite. Colecistitele se diferențiază în funcție de evoluția lor în acute și cronice.

### Colecistita acută

Colecistita acută este o stare inflamatorie acută a veziculei biliare, consecutivă obstrucției colului vezicular, instalată de cele mai multe ori pe un colecist alterat prin inflamație cronică și care se manifestă clinic prin colică biliară și sindrom toxico-septic.

Inflamațiile acute se dezvoltă înapoia unui obstacol al colului vezicular, reprezentat în 90—95% din cazuri de un calcul inclavat în col sau în cistic. În puținele cazuri în care nu se descoperă calculul, se bănuiește că acesta a fost evacuat încoledoc sau în tubul digestiv. Alte cauze de obstrucție, în afara litiazei, ar putea fi reprezentate de: torsiunea sau angulația colului vezical, malformații ale cisticului, anomalii vasculare, fibroză pericistică și periduodenală, ulcer duodenal penetrant, adenopatii, cancer, polipi intrinseci, îngroșarea bilei.

În evoluția colecistitei acute se diferențiază o primă etapă aseptică

(chimică sau ischemică), de luptă împotriva obstacolului și o a doua etapă inflamatorie propriu-zisă. În prima etapă evacuarea bilei este împiedicată, aceasta acumulându-se într-o veziculă sub tensiune. Distensia progresivă comprimă vasele și limfaticele parietale, mai ales pe cele din regiunea infundibulocistică, realizând o stare de ischemie prin reducerea debitului sanguin, care expune la necroză și perforație. Starea de ischemie poate fi favorizată de leziuni aterosclerotice ale arterei cistice, care uneori este trombozată, precum și de poliarterita nodoasă. Hipertonia veziculară cu stază se însoțește de modificări parietale de natură chimică, prin impregnarea mucoasei cu săruri biliare și prin refluxul enzimelor pancreatice.

Leziunile descrise antrenează modificări trofice ale peretelui vezicular, favorizând suprainfecția cu germeni care se găsesc din abundență în această regiune. Culturile din bilă și din peretele vezicular sînt pozitive în 3/4 din cazuri. Infecția nu este, deci, un fenomen primar și nici obligatoriu în dezvoltarea colecistitei acute, fenomenul primar și obligatoriu fiind obstrucția colului veziculei biliare. Dar colecistitele acute pot însoți și septicemiile masive cu *Esch. coli*, cu bacilul *Aerogenes capsulatus*, cu *Klebsiella* și, mai rar, cu *Salmonella* *Cranienburg*, bacilul *Friedländer* și bacilul *paracoli*.



Germeii care se localizează primitiv vezicular sînt bacilul Eberth, pneumococul și colibacilul. Germenii anaerobi răspund de colecistitele emfizematoase. Dintre germeni mai puțin obișnuiți se menționează brucella și bacilul Koch în cazul tuberculozei miliare. S-au mai descris sporadic colecistite datorate infestărilor parazitare (echinococoză, lambliază, bilharzioză).

Propagarea infecției la colecist se face cel mai adesea pe cale hematogenă (descendentă), germenii intestinali sau, mai rar, proveniți de la un focar de infecție, fiind eliminați prin bilă, infectează vezicula biliară. Calea limfatică este de asemenea posibilă, germenii ajungînd prin limfă la căile biliare. Calea intestinală (ascendentă) este mai rară, deoarece duodenul în condiții obișnuite conține doar un număr redus de germeni saprofiți. Această cale este incriminată în special atunci cînd există fistule bilio-digestive.

Colecistita acută survenită după intervenții chirurgicale, concomitent cu reluarea alimentației, după perioade variabile de post, este explicată prin staza veziculară produsă de post, repaus, anestezie, narcotice, anticolinergice în exces, deshidratare, febră, durere, anxietate. Aceiași factori ar interveni în dezvoltarea colecistitei acute la copil, la care coincide de obicei cu stări acute febrile. În colecistita acută postoperatorie și în cea a copilului, prezența calculilor este puțin frecventă, subliniind valoarea circumstanțelor patogenice menționate.

Colecistita acută alergică se instalează consecutiv administrării de seruri imune, a șocului proteic etc. și se manifestă similar unei colecistite catarale. Un semn important pentru diagnosticul etiologic este creșterea

marcată a eozinofilelor în sînge (colecistita cu eozinofile).

Colecistita acută se manifestă clinic prin dureri epigastrice violente, a căror intensitate atinge repede apogeul, pentru ca apoi să evolueze în platou. Pe măsură ce vezicula biliară se destinde prin acumularea bilei înapoi obstacolului, sediul maxim al durerii devine hipocondrul drept cu iradiere subcapsulară. Dacă criza începe în timpul somnului, bolnavul ignoră sediul epigastric al durerii, reclamînd-o direct în hipocondrul drept. Apariția vărsăturilor exprimă de obicei mobilizarea calculului în cistic sau coledoc. Distensia coledocului se însoțește de iradierea durerii în spate și de vărsături incoercibile, acestea din urmă putînd să aibă valoare indicatoare și pentru asocierea unei pancreatite acute. Fenomenele inflamatorii (febră, hiperleucocitoză etc.) apar după cîteva ore de evoluție. Colecistita acută poate să progreseze spre empiem, gangrenă, perforație, fistulizare, abces și se poate complica cu colangită, pileflebită, pancreatită, hemoperitoneu etc.

### Colecistitele cronice

Colecistitele cronice nelitiazice înglobează suferințe biliare cu caracter cronic, exprimate pe plan clinic prin sindrom colecistopat, cu evoluție lungă și torpidă întreruptă de episoade acute, cu substrat anatomo-patologic de infecție cronică (13). Prin această definiție se exclud, deci, colecistitele cronice care se instalează consecutiv colelitiazei și au originea sau succed colecistitei acute. Colecistita este o entitate gnosologică insuficient conturată de care s-a abuzat, înglobîndu-se aici toate suferințele biliare nelitiazice, precum și suferințele extrabiliare, cărora la un



examen superficial nu li se dovedea originea.

Conceptul de colecistită cronică apare definit pe plan clinic prin prezența atacurilor de colecistită acută și absența calculilor, iar pe plan anatomic prin îngroșarea peretelui vezicular, în special a muscularei mucoasei, și prin dezvoltarea infiltratului inflamator cronic.

Din punct de vedere etiopatogenic colecistita cronică ar fi cel mai ușor de conceput ca o cronicizare a colecistitei acute. Episodul acut nu apare însă totdeauna în antecedentele acestor bolnavi, iar factorul infecțios nu poate fi dovedit decât în 53% din cazuri. În absența factorului infecțios au fost incriminați factorii chimici, în special concentrația anormală a sărurilor biliare și refluxul enzimelor pancreatice activate în căile biliare, factorul alergic, factorul vascular (tromboze locale, microembolii etc.), factorul alimentar (abuzul de mâncăruri cu rintaș) (48), factori hormonal (hiperestrogenia, graviditatea etc.). Majoritatea cazurilor de colecistită cronică sînt explicate de atacurile de colecistită acută, datorate obstrucției nelitiazice a colului veziculei. În obstrucția litiazică a coledocului, colecistita cronică este prezentă în 80% din cazuri.

Manifestările clinice ale colecistitelor cronice sînt caracterizate în special prin exacerbari acute ale procesului inflamator, care nu pot fi diferențiate de colecistita acută. Între aceste crize acute, bolnavul acuză dureri, de intensitate variabilă, de la o simplă jenă în hipocondrul drept pînă la colici biliare, tulburări dispeptice, care nu diferă de alte dispepsii funcționale și de cele mai multe ori nu au nici o legătură cu colecistopatia și, în sfîrșit, numeroase tulburări generale complexe și nespecifice.

## Colecistozele

Colecistozele, descrise de către Juhans și Arianoff și adesea confundate cu colecistitele cronice, înglobează leziuni colecistice cu caracter degenerativ și proliferativ avînd o patogenie complexă. Cei mai mulți autori admit că sub denumirea de colecistoze pot fi înglobate numai două afecțiuni colecistice, degenerative și proliferative, și anume colesteroloza și diverticuloza intramurală, acestea corespunzînd formelor tezaurismatică și hiperplazică (48).

### Colesteroloza

este caracterizată prin infiltrarea cu colesterol a peretelui colecistic. Mucoasa colecistului îngroșată, uneori cu structuri polipoide, prezintă grănule mici, galbene, care atunci cînd procesul este difuz conferă mucoasei un aspect caracteristic de fragă („vezicula fragă”), iar în formele localizate se găsesc una sau mai multe formațiuni polipoide („polipii colesterolici”). În submucoasă și corion există infiltrate histiocitare, în citoplasma cărora se găsesc esteri ai colesterolului. Colul și infundibulul vezicii, precum și canalul cistic, pe lîngă leziunile de lipidoză, prezintă hiperplazia glandelor, cu mucoasa uneori de aspect adenomatos. Colesteroloza este mai frecventă la femei, dar a fost observată și la bărbați cu tulburări importante ale metabolismului lipidic. Patogenia colesteroloziei nu este cunoscută, s-a sugerat o tulburare a mecanismului de secreție a colesterolului, care s-ar reabsorbi mai rapid decît este secretat, dar mai probabilă apare ipoteza unor tulburări endocrino-metabolice. Manifestările clinice sînt cele ale unei colecistite cronice, examenul radiologic permițînd adeseori stabilirea diagnosticului corect.



## Diverticuloza intramurală

Diverticuloza intramurală a fost denumită incorect și adenomiomatoză, deoarece în forma difuză este caracterizată prin invaginări diverticulare ale mucoasei colecistului, care pătrund în grosimea stratului muscular, ajungând uneori pînă sub seroasă (sinusurile Rokitansky-

Aschoff). În formele localizate diverticulul dilatat este înconjurat de fascicule de mușchi hipertrofiat și formează un nodul solitar pe fundul colecistului. Manifestările clinice nespecifice, seamănă cu cele ale colecistitelor cronice, iar diagnosticul de cele mai multe ori se pune după extirparea colecistului.

## Bibliografie selectivă

1. ADMIRAND W. H., SMALL S. M. — *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 1043—1052.
2. BALABAUND C., GUMUCIO J. J. și colab. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1977, 1, 705.
3. BELL G. D. și colab. — *Gut*, 1975, 16, 359—364.
4. BIAVA C. — *Lab. Invest.*, 1964, 13, 840—864.
5. BJORKHEIM I., DANIELSSON H. — *Mol. cell. Biochem.*, 1974, 4, 79—95.
6. BOLT R. J. — Pathophysiology of Gallbladder Disease. In: „Pathologic Physiology“ (sub red. Sodeman W. și Sodeman Th.), ed. a VI-a. W. B. Saunders Comp. Philadelphia—Londra—Toronto, 1979, 915—927.
7. BONYAPISIT S. T., TROTMAN B. W., OSTROW J. D. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 70.
8. BOURGES M., SMALL D. M., DERVICHIAN D. G. — *Biochim. Biophys. Acta (Amst.)*, 1967, 144, 189—201.
9. BRAUER R. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, 169, 1462.
10. BUCUR GH. — Patologia clinică a veziculei și căilor biliare, ed. a III-a, Edit. medicală, București, 1977.
11. BULIGESCU L. — *Med. internă (Buc.)*, 1959, 11, 1731—1738.
12. BULIGESCU L. — Contribuții la studiul diskineziilor biliare, Lucrare de disertație pentru obținerea titlului științific de candidat în științe medicale, I.M.F. București, 1956.
13. BULIGESCU L. — Bolile ficatului, căilor biliare și ale pancreasului, (Edit. medicală, București, 1981).
14. CATZ C., YOFFE S. J. — *Pediatr. Res.*, 1968, 2, 361—370.
15. COOK D. L., LAWLER C. A. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 62.
16. CORONAY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1185—1190.
17. DIMITRIU C. C., BRUCKNER I., BULIGESCU L. — *Med. internă*, (București), 1959, 11, 311.
18. DUVE (DE) C. — *J. cell. Biol.*, 1971, 50, 20D—50D.
19. DYCK W. P., JANOWITZ H. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 400—404.
20. ERLINGER G. — Physiology of the Liver. In: „Progress in Liver Diseases“ (sub red. Popper H., Schaffner F.), vol. IV, Grune & Stratton, New York—Londra, 1972, p. 63—82.
21. ERLINGER S., DHUMEAUX D. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 416—422.
22. ERLINGER S., PRECISIG R. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1969, 14, 171—121.
23. FAWCETT D. W. — *J. nat. Cancer Inst.*, 1955, 15, 1475.
24. FLEISCHER B., FLEISCHER S., OZAWA H. — *J. cell Biol.*, 1969, 43, 59—79.
25. FRENSTER J. H. — *Nature (London)*, 1965, 205, 1341—1342.
26. GODART J. — *Traité pratique de pathologie digestive*, vol. III, Paris, 1966, p. 307.
27. GOLDFISCHER S., ESSNER E., NOVIKOFF A. B. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1964, 12, 72—95.
28. GOLDFISCHER S., NOVIKOFF A. B., ALBALA A., BIEMPOCA L. — *J. cell Biol.*, 1970, 44, 513—530.
29. HAMILTON R. L., REGAN D. M., GRAY M. E. — *Lab. Invest.*, 1967, 16, 305—319.
30. HARDISON G. M., NORMAN J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1968, 214, 758—763.
31. HART L. G., GUARINO A. M. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 46—52.
32. HAYZOOD C., HOCHER R. — *J. cell comp. Physiol.*, 1937, 10, 305.
33. HELLER F., HARVENGT C. — *Acta gastro-ent. belg.*, 1970, 40, 12, 392—404.
34. HOGEBOOM G. H., SCHNEIDER W. C., PALADE G. E. — *J. biol. Chem.*, 1948, 172, 619.

35. HO K. J., BISS K., TAYLOR B. — *Arch. Path.*, 1974, 97, 306—315.
36. HOLZBACH R. T., MARSH M. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 1457—1479.
37. JANES R. S., GEIST R. E., HALL A. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 64—68.
38. JONES R. S., RUDERMAN N. B. — *J. Lipid. Res.*, 1967, 8, 429—446.
39. KAMEDA H. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 109—114.
40. KLAASEN C. D. — *J. Pharmacol., exp. Ther.*, 1969, 168, 218—223.
41. KOWALEWSKI K., TODOL E. F. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1971, 1, 36, 482.
42. MACAROL V., MARRIS T. Q. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1714—1723.
43. MAHLEY R. W., BERSOT T. P., LEQUIRE V. S. — *Science*, 1970, 168, 381—382.
44. MAKI T. — *Ann. Surg.*, 1966, 164, 90.
45. MORRIS T. Q., SARDI G. F., BRADLEY S. E. — *Fed. Proc.*, 1967, 26, 774 (Abstr.).
46. MUNRO A. J., JACKSON J., KORNER A. — *Biochem. J.*, 1964, 92, 289—299.
47. NEWMAN H. F., NORTHRUP J. D. — *Int. Abstr. Surg.*, 1959, 109, 1012.
48. NIEDERLE B. V. — *Surgery of the Biliary Tract*, Editura Martinus Nijhoff B. V., Medical Division, Haga, 1981.
49. OOMEN H. A. P. C. — *The Liver Model in the Evaluation of the Liver Biopsies*, Krips Repro Meppel, Amsterdam, 1974.
50. PAVEL I. — *Icterele*, Edit. medicală, București, 1957.
51. POPPER H., JEFFERSON N. C. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, 181, 435.
52. POPPER H., SCHAFFNER F. — *Human Path.*, 1970, 1, 1—24.
53. POTTER M. G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1936, 106, 1070—1074.
54. PREISIG R., BUCHER H. și colab. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1969, 14, 151—158.
55. RAPPAPORT A. M. — *Anat. Rec.*, 1958, 130, 673.
56. RANTUREAN J., RANTUREAN M., COSTE TH. — *Med. Chir.*, 1972, 1, 137—147.
57. ROBERTS R. J., PLAA G. L. — *Biochem. Pharmacol.*, 1967, 16, 827—835.
58. SARLES J. C., SARLES H. și colab. — *Amer. J. Gastroent.*, 1975, 63, 147—154.
59. SCHERSTEN T. și colab. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1971, 1, 242—247.
60. SCRATCHERD T. — *Electrolyte Composition and Control of Biliary Secretion in the Cat and Rabbit*. In: „The Biliary System (sub red. Taylor W.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965, p. 515—529.
61. SHAFFER E. A., SMALL D. M. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 824—840.
62. SIMON R. F. — *Gastroenterology*, 1972, 52, 342—345.
63. SKOU J. C. — *Physiol. Rev.*, 1965, 45, 596—617.
64. SOLOWAY R. D., TROTTMAN B. W. și colab. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 1, 167—182.
65. SPIRO H. — *Clinical Gastroenterology*, Collier — MacMillan, Londra, 1970.
66. STEVENS B. J., ANDRE J. — *The nuclear envelop*. In: *Handbook of Molecular Cytology* (sub red. Lima de Faria), North-Holland Publ., Amsterdam—New York, 1969, p. 837—873.
67. TOSHIKI OSUGA, OSCAR PORTMAN. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 122—133.
68. TRUMP F. B., DEES H. J. și colab. — *The Ultrastructure of the Human Liver Cell and its Common Patterns of Reaction to Injury*. In: *The liver by 34 Authors* (sub red. Gall A., Mostofi K. F.), Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973.
69. VEECH R. L., GUYNN R., VELOSO D. — *Biochem. J.*, 1972, 127, 387.
70. WEISBRODT N. W. — *Bile Production, Secretion and Storage*. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby, Co., Saint Louis, 1977, 84—95.
71. WHEELER H. O. — *Water and electrolytes in bile*. In vol. *Alimentary canal section, Handbook of Physiology* (sub red. Code C. F. vol. V, Williams & Wilkins, Baltimore, 1968.

## Importanța bilei pentru digestie și absorbție

Rolul fiziologic al bilei în cadrul proceselor de digestie și absorbție a reieșit cu claritate prin studiul tulburărilor care apar ca urmare a unor

afecțiuni ce împiedică ajungerea bilei în intestin (colestaza intrahepatică, obstrucții sau compresii ale canalelor excretore biliare extrahe-



patice). Cunoscută fiind rolurile bilei în procesele de digestie și absorbție intestinală, este de presupus că cele mai grave tulburări consecutive lipsei bilei din intestin se vor manifesta asupra lipidelor și vitaminelor liposolubile, fapt confirmat atât de cercetările experimentale cât și de cele clinice.

Cercetările lui Claude Bernard, pentru lămurirea rolului bilei și al sucului pancreatic în digestia lipidelor, au precizat că ligatura coledocului este urmată de o steatoree corespunzând la 50% din ingesta. Studiile efectuate la om au demonstrat că în absența bilei din intestin hidroliza trigliceridelor se desfășoară normal, dar formarea miceliilor necesare absorbției produșilor hidrolizei este profund alterată. Cu toate acestea malabsorbția lipidelor nu este totală. Cercetări efectuate la cancerosi cu obstrucție totală a căilor biliare au precizat că digestia și absorbția lipidelor era compromisă doar în proporție de 20—55%, iar în icterele mecanice prelungite, ca și în cele prin colestază intrahepatică, malabsorbția lipidelor era mai mică de 50% din ingesta. (1). Steatoreea a mai fost observată și în ciroza biliară primitivă, în anumite ciroze alcoolice, în faza inițială a hepatitelor virale, în acest caz cel mai adesea steatoreea trecând neobservată din cauza aportului alimentar redus datorită anorexiei și tulburărilor dispeptice (4). În aceste afecțiuni lipsa

bilei din intestin nu este totală, dar cantitatea excretată este insuficientă pentru ca absorbția lipidelor să se facă normal (3). Obişnuit concentrația sărurilor biliare în lichidul jejunal este de 10 mM/l în faza micelară, iar concentrația micelară „critică” este de 4 mM/l (2). În afecțiunile hepatice fără steatoree concentrația intraluminală a sărurilor biliare a fost normală, iar în cele însoțite de steatoree concentrația sărurilor biliare după un prinz test a fost în medie de 2,3 mM/l (5).

Lipsa totală a bilei din intestin afectează nu numai digestia și absorbția trigliceridelor, dar și pe cea a vitaminelor liposolubile. De aceea colestazele însoțite de steatoree produc frecvent și osteomalacie, ca urmare a tulburărilor absorbției vitaminei D, precum și tulburării de coagulare, datorate malabsorbției vitaminei K.

Absența bilei din intestin și malabsorbția lipidelor și a vitaminelor liposolubile secundară acesteia nu influențează starea morfofuncțională a mucoasei intestinale, atât biopsiile de mucoasă cât și testele de absorbție a altor substanțe, exceptând lipidele, dovedindu-se normale.

Sărurile biliare, mai ales sub formă neconjugată, exercită și un efect laxativ, ca urmare a diminuării resorbției colice a apei și sărurilor, precum și a creșterii motricității. De aceea în lipsa bilei din intestin se produce și constipație.

### Bibliografie selectivă

1. ATKENSON M., NORDIN B., SHERLOCK S. — *Quart. Med.*, 1965, 25, 299.
2. BADLEY B. W., MURPHY G. M., BOUCHER I. A., SHERLOCK S. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 781.

3. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif*, Gaston Doin, Paris, 1980, p. 103—104.
4. COLWELL A. R. — *Gastroenterology*, 1956, 33, 591.
5. MODAI M., THEODOR E. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 379.

## SECREȚIA PANCREATICĂ

Pancreasul este o glandă anexă a tractului intestinal cu funcții exocrine și endocrine, ambele de importanță fundamentală pentru buna desfășurare a proceselor de digestie și absorbție.

Pancreasul exocrin, constituit din acini și ducturi, secretă suc pancreatic, care prin conținutul ridicat în bicarbonat neutralizează aciditatea chimului gastric, apărând structurile digestive intestinale de efectele nocive ale HCl, iar prin numeroasele sale enzime foarte active contribuie substanțial la hidroliza diversilor principii alimentari. Sub acțiunea enzimelor pancreatice, constituenții complecși alimentari sunt aduși fie pînă în stadii de molecule simple absorbabile (acizi grași), fie sînt scindați în molecule mici (oligopeptide și dizaharide), care pot fi apoi rapid degradate pînă la molecule absorbabile de către enzimele intestinale. Tulburările severe de maldigestie și malabsorbție, care se instalează în condițiile patologice în

care este alterată secreția sau excreția sucului pancreatic, demonstrează importanța majoră a enzimelor pancreatice în digestie.

Pancreasul endocrin, cunoscut pînă nu demult doar prin secreția de insulină (celule  $\beta$ ) și de glucagon (celulele  $\alpha_2$ ), hormoni cu roluri metabolice multiple, s-a dovedit recent a fi mult mai complex, variatele celule aparținînd sistemului endocrin difuz (APUD) secretînd o serie de hormoni cu acțiuni de control asupra funcțiilor digestive. Dintre acești hormoni menționăm: gastrina, polipeptidul pancreatic, VIP (peptidul intestinal vasomotor), somatostatina, chymodenina (?) etc. Acești hormoni, a căror importanță fiziologică este încă în studiu, cel puțin pentru unii, exercită acțiuni variate atît asupra secreției cît și asupra motilității tractului digestiv, inclusiv asupra secreției și compoziției sucului pancreatic (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

## Anatomia funcțională a pancreasului

Pancreasul este un organ retroperitoneal, situat înaintea vertebrelor  $L_1-L_2$ . Axul longitudinal al organului este orientat oblic, la stînga și în sus, de la a doua porțiune a duodeasupra mezocolonului transvers și nului pînă la hilul splinei. Situat

înapoia bursei omentale, pancreasul este în cea mai mare parte fix, fiind lipit de peretele abdominal posterior prin fascia Treitz la dreapta și prin fascia Told la stînga. Numai coada pancreasului este mobilă la nivelul epiploonului pancreatico-splenic.



Pancreasul are formă alungită, ca o limbă, lungime variabilă între 10 și 15 cm, greutate între 60 și 120 g, aspect granitat, culoare alb rozată și consistență fermă. În mod convențional pancreasul este împărțit în: regiunea cefalică, mulată ca o jantă pe marginea internă a duodenului și prelungită în jos și la stînga prin procesul uncinat, în fața căruia sînt situate vasele mezenterice, istmul o porțiune intermediară, îngustată în sus prin incizura duodenală și în jos prin trecerea pediculului vascular mezenteric superior, corpul și coada.

Histologic, pancreasul apare ca o glandă lobulată tubulo-acinoasă, alcătuită din două tipuri diferite de țesuturi, care răspund de secreția exocrină și, respectiv, de cea endocrină.

## Pancreasul exocrin

Pancreasul endocrin este constituit din acini secretori de tip seros, dispuși în ciorchine și formați din celule de formă piramidală, a căror bază este situată pe o membrană reticulară fină, iar vârful este orientat către lumenul central. Din acest lumen centroacinos pornesc canale excretoare intralobulare, care participă la secreția sucului pancreatic și apoi îl vehiculează pînă la canalele mari excretoare (Wirsung și Santorini). Între lobuli se află țesut conjunctiv care formează septuri, în care se găsesc vase sanguine și limfatice, nervi și canale interlobulare.

### Celula acinoasă

Celula acinoasă este alcătuită dintr-un nucleu central, ergastoplasmă bazală, granule zimogene apicale și un complex golgian supranuclear. Ergastoplasma apare sub

forma unei rețele bogate de canalicule fine, al căror perete extern este prevăzut cu particule dense, cu diametrul de 150 Å — ribozomii, la nivelul cărora are loc sinteza proteinelor enzimatice. Aparatul Golgi se

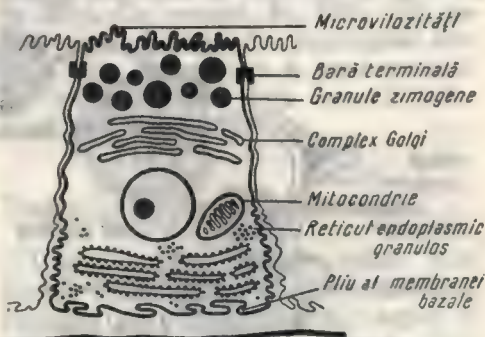


Fig. 117 — Celula acinoasă pancreatică (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1978).

prezintă ca un complex de membrane netede, dispuse în arc de cerc în regiunea supranucleară, fiind alcătuit din lamele, vacuole și vezicule. Acest complex deține un rol esențial în formarea granulelor zimogene, aici avînd loc condensarea materialului proteic și lipirea moleculei glucidice pe lanțul polipeptidic (fig. 117).

### Sistemul canalicular

Sistemul canalicular pancreatic este constituit din 4 segmente: lumenul acinului, mărginit de celule acinoase, segmentul intercalar sau intralobular, care ajunge la căile interlobulare, situate în septurile conjunctive de la periferia lobulilor și marile căi colectoare, reprezentate de canalele Wirsung și Santorini.

Celulele centroacinoase, care mărginesc lumenul acinului și sînt adiacente celulelor zimogene, se diferen-

tiază de acestea din urmă prin citoplasma mult mai clară și absența granulelor secretorii la nivelul canalelor interlobulare. Celulele epiteliale, dispuse pe o membrană bazală dublată cu fascicule de collagen, iau un aspect cilindric și sînt prevăzute

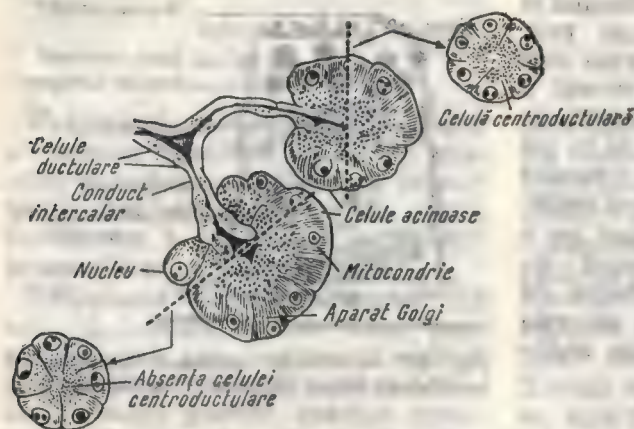


Fig. 118 — Schema acinilor și structurilor terminale (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

cu numeroase microvilozități apicale. Pe măsura apropierii de canalele principale, epiteliul capătă caractere intestinale (celule cu margine striată, celule mucipare, celule argentafine). Celulele epiteliale canaliculare sînt dotate cu activități enzimătice importante (fosfatază alcalină, ATP-ază, anhidrază carbonică, dehidrogenaze etc.), demonstrînd rolul important al sistemului canicular în secreția hidro-bicarbonată (fig. 118).

## Pancreasul endocrin

Pancreasul endocrin este alcătuit din insulele Langerhans, în structura cărora intră celule poliedrice, dispuse în cordoane separate prin capilare sinusoide. Insulele Langerhans se găsesc la adult în număr variabil între 200 000 și un milion și conțin trei tipuri celulare.

Celulele  $\beta$ , cele mai numeroase, sînt caracterizate prin prezența granulelor secretorii, situate la distanță de membrana limitantă, cu diametrul de la 300 la 500 m $\mu$  și cu un conținut polimorf cristaloid. Celula  $\beta$  insulară este dotată cu un echipament enzimatic complex (enzime cu grupări disulfidice), cu zinc și cu amino-oxidaze, elemente implicate în sinteza insulinei.

Celulele  $\alpha_2$ , care secretă glucagon, prezintă granule foarte dense, cu diametrul de 300—400 m $\mu$ , delimitate printr-o membrană nedivizibilă, care în contrast cu conținutul întunecat al granulelor formează un halou periferic clar. Citoplasma celulelor  $\alpha_2$  este mai închisă la culoare decît cea a celulelor  $\beta$ .

Celulele D sau  $\alpha_1$  sînt argirofile și metacromatice. Granulele lor secretorii sînt osmiofile, iar membrana limitantă este intim aplicată pe conținut. Funcția acestor celule nu este încă precizată, pentru unii autori ele sintetizînd gastrină.

Între cele două părți ale glandei există strînse interrelații, unii autori susținînd chiar posibilitatea transformării unui parenchim în celălalt. Descrierea celulelor acinoinsulare, caracterizate prin coexistența unei duble populații de granule secretorii (zimogene și endocrine) stă la baza acestor interrelații. Concepții recente admit însă că celulele insulare provin din crestele neurale și, deci, nu ar exista nici o înrudire între celulele pancreasului endocrin și ale celui exocrin.



## Canalele excretoare

Canalul excretor principal al glandei este canalul Wirsung, rezultat din unirea canalului principal al pancreasului dorsal cu canalul transversal al pancreasului ventral (cefalic). Canalul Wirsung, dispus transversal în marele ax al glandei, străbate pancreasul de la coadă la cap și se varsă în a doua porțiune a duodenului, printr-un orificiu comun cu coledocul, la nivelul ampulei Vater. Dispoziția terminală a coledocului și a canalului Wirsung este variabilă:

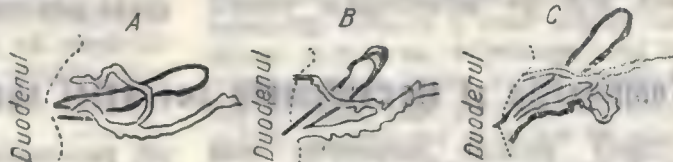
— Canalele se unesc sub forma unei ampule comune, cu lungime de 8 mm, segmentele terminale ale ambelor canale fiind înconjurate de fasciculele sfincterului Oddi, a cărui contracție le obstruează pe amândouă (55,2% din cazuri).

— Canalele se deschid separat, dar în aceeași papilă (33,6%).

— Canalele se unesc la distanță mai mare de ampula Vater, formînd un canal comun terminal (6%). Sfincterul Oddi obstruează porțiunea terminală a canalului comun, lăsînd libere segmentele distale ale celor două canale și permițînd astfel refluxul biliar sau pancreatic.

— Canalele se deschid separat în duoden prin două papile diferite (4,23%) (fig. 119).

Fig. 119 — Deschiderea canalelor pancreatice în duoden.



Canalul accesoriu Santorini, mai subțire și situat în cea mai mare parte în regiunea cefalică deasupra canalului Wirsung, se termină tot la nivelul celei de a doua porțiuni a duodenului printr-un orificiu separat, acoperit de caroncula mică.

În dispoziția, terminarea și morfologia canalelor excretoare pancreatice s-au semnalat numeroase variații. Trebuie menționată în primul rînd absența canalului Santorini în aproximativ 40% din cazuri, sau deschiderea sa în canalul Wirsung în 25% din cazuri. În 10% din cazuri canalul Santorini reprezintă singura cale excretoare a pancreasului, iar în rare cazuri este canalul principal pancreatic.

## Vascularizația pancreasului

Vascularizația pancreasului este foarte bogată, singele arterial fiind furnizat de către trunchiul celiac și artera mezenterică superioară. Vascularizația regiunii cefalice este constantă, în timp ce irigația corporeo-caudală este variabilă.

La nivelul capului pancreatic există două arcade pancreatico-duodenale, superioară și inferioară, ambele trecînd înapoia regiunii cefalice. Aceste două arcade realizează prin intermediul arterei gastro-duodenale o importantă anastomoză între sistemul celiac și mezenteric superior. Capul pancreasului, primește de asemenea ramurile drepte ale arterei pancreatice dorsale, provenită din trunchiul celiac.

Vascularizația corpului și a cozii este dependentă de artera splenică, prin ramurile „în ploaie” (22% din cazuri). De cele mai multe ori artera splenică este dublată de una sau mai multe artere pancreatice transverse, anastomozate la cele

două extremități (53% din cazuri). Altă variantă constă în artere pancreatice aberante, care provin din artera gastro-duodenală, artera mezenterică superioară sau artera hepatică (25% din cazuri).

Drenajul venos este asigurat, prin ramuri fine și scurte, de trunchiul port, vena splenică și vena mezenterică superioară.

## Colectoarele limfatice

Colectoarele limfatice drenează la stînga în ganglionii hilului splenic și la dreapta în ganglionii pancreatico-duodenali și subpilorici. Superior, limfa este drenată în ganglionii pancreatici și în cei situați de-a lungul arterei hepatice, iar inferior către ganglionii intrapancreatici, mezenterici superiori și aortici. Zona de răspîndire a limfei pancreatice este și mai largă, întrucît aceste limfatice au anastomoze cu canalele limfatice din jur, cu spațiul retroperitoneal și cu peretele posterior. Ganglionii retroperitoneali drenează limfaticele pancreasului, ale veziculei biliare și ale apendicelui.

## Inervația pancreasului

Inervația pancreasului este asigurată atît de parasimpatic (nervii

vagi) cît și de simpatic (nervii splanhnici), ambele tipuri de fibre trecînd prin plexul celiac și ajungînd la pancreas prin plexurile nervoase periarteriale, în special prin plexul arterei pancreatico-duodenale superioare. Inervația eferentă parasinaptică este vagală, fibrele preganglionare lungi fac sinapsa cu ganglionii situați chiar în grosimea pancreasului, iar fibrele postganglionare scurte și nemielinizate se distribuie celulelor acinoase, celulelor insulare și mușchilor netezi din ducturi. Inervația eferentă simpatică provine din nervii splanhnici, la rîndul lor, formați din fibre cu pericarionul în cornul lateral al măduvei între segmentele T<sub>5</sub> și T<sub>9</sub>. Fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuroni din plexul celiac și ganglionii asociați, iar fibrele postganglionare nemielinizate intră în constituția plexurilor periarteriale și se distribuie în special vaselor sanguine. Inervația aferentă, senzitivă, a pancreasului este asigurată de fibre simpatice mielinizate, care ajung cu nervii splanhnici în măduva dorsală. Durerea viscerală din bolile pancreasului ar avea această cale aferentă, de aceea s-a preconizat splanhnectomia sau ablația ganglionului celiac ca tratament antialgic în pancreatite.

## Compoziția și mecanismele secreției sucului pancreatic

Rolul sucului pancreatic este esențial în digestie. Pancreatectomia, în afara alterării profunde a metabolismului glucidic, determină grave tulburări ale proceselor de digestie, care au drept consecință malabsorbția secundară cu steatoree și creatorree. Fistulele pancreatice permanente, care deviază totalitatea secre-

ției pancreatice, antrenează o reducere importantă a lichidelor extracelulare, cu acidoză marcată.

Studiul biochimic al sucului pancreatic s-a efectuat după recoltarea acestuia în stare cît mai pură, la animal prin diverse tehnici chirurgicale, iar la om prin cateterismul canalului Wirsung în timpul duode-



noscopiei sau al unei intervenții chirurgicale, sau mai frecvent prin recoltarea sucului duodenal, care, mai ales după stimularea secreției pancreatice, poate fi considerat ca suc pancreatic aproape pur.

Adultul secretă zilnic 1500 pînă la 4000 ml suc pancreatic incolor, apos, avînd o fluiditate invers proporțională cu debitul secretor. Densitatea sucului pancreatic variază între 1007—1012, fiind izotonic cu plasma, iar pH-ul crește cu rata secreției de la 7 la 9.

### Compoziția electrolitică

Compoziția cationică a sucului pancreatic este constantă, indiferent de rata secreției:  $\text{Na}^+$  139—143 mEq/l,  $\text{K}^+$  6—9 mEq/l,  $\text{Ca}^{2+}$  1,7—2,3 mEq/l, în schimb, compoziția anionică este foarte variabilă. În perioada secretorie  $\text{HCO}_3^-$  este ionul cel mai abundent, atîngînd concentrații pînă la 140 mEq/l, ceea ce explică alcalinitatea sucului pancreatic. Concentrațiile  $\text{HCO}_3^-$  și ale  $\text{Cl}^-$  variază în sens invers în funcție de debitul secretor, dar suma celor 2 ioni este sensibil constantă și aproximativ egală cu totalul cationilor plasmatici. Ionii sulfat și fosfat sînt prezenți în cantități reduse.

Rolul esențial al secreției hidroelectrolitice este ca, prin bicarbonatul pe care îl conține, să neutralizeze aciditatea sucului gastric, cînd acesta ajunge în duoden.

### Conținutul proteic

Componentii organici principali ai sucului pancreatic sînt proteinele, a căror concentrație variază de la mai puțin de 1 g/l pînă la peste 30 g/l. Aceste proteine reprezintă un amestec al enzimelor caracteristice

ale sucului pancreatic, enzime care degradează toți principii alimentari.

Toate enzimele sînt sintetizate de către reticulul endoplasmic rugos și depozitate în granulele de la apexul celulelor acinare. Fiecare granulă conține toate enzimele, care sînt secretate în general în paralel.

### Enzimele proteolitice

Enzimele proteolitice, secretate sub formă de precursori inactivi, care se activează în lumenul intestinal, sînt reprezentate de endopeptidaze (tripsina, chimotripsina A și B, elastază, collagenază), care acționează în mod specific asupra legăturilor peptidice localizate în interiorul lanțului polipeptidic, de exopeptidaze (carboxipeptidaza A și B, aminopeptidazele), cărora le revine rolul de a detașa aminoacizii situați la capătul lanțurilor polipeptidice și de nucleaze (ribonuclează, dezoxiribonuclează), care rup legătura ester fosfat a ribozei sau dezoxiribozei din nucleoproteine.

*Tripsina* se secretă sub forma unei proenzime — tripsinogenul —, constituită dintr-un lanț polipeptidic de 229 aminoacizi, cu greutate moleculară 22100. Structura aminoacidică a tripsinogenului seamănă cu cea a proenzimelor celorlalte endopeptidaze (chimotripsinogen și proelastază), dovadă a unei origini comune. Activarea tripsinogenului în tripsină poate avea loc și spontan, dar procesul este accelerat de acizi, soluții concentrate de sulfat de magneziu și cakiu clorat, precum și de către tripsina activă (autocataliză). În condiții fiziologice activarea are loc prin contactul sucului pancreatic cu mucoasa duodenală, ca urmare a eliberării din „marginea în perie” a enterocitelor a unei enzime denumită enterokinază, o glicoprotei-

nă cu greutate moleculară 200 000, bogată în glucide (37%) (fig. 120). Tripsina, activă la pH ușor alcalin (7—9), hidrolizează în mod specific legăturile peptidice ale grupului carbonil al aminoacizilor bazici și hi-

are acest efect. Chimotripsina digerează caseina mai rapid decât tripsina, dar un amestec al ambelor enzime duce procesul de digestie mai departe decât fiecare enzimă separat, demonstrând că sediul lor de acțiune

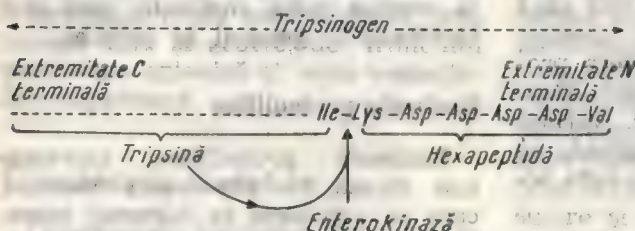


Fig. 120 — Activarea tripsinogenului în tripsină implică desprinderea unui hexapeptid N terminal, care are loc în vecinătatea unui aminoacid bazic (lizina) și poate fi realizată și de către tripsină (autocataliză). Dar acțiunea tripsinei este împiedicată de o secvență de 4 asp. care se

opune autoactivării în căile pancreatice, dar favorizează acțiunea enterokinazei duodenale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

drofili (arginina, lizina) situate în interiorul lanțurilor polipeptidice, fiind deci o endopeptidază. Rezultatul acțiunii tripsinei sînt polipeptide mici (oligopeptide), care vor fi degradate în continuare de alte enzime proteolitice. Reglarea activității duodenale a tripsinei este controlată și de formarea sau disocierea unui complex între tripsină și o proteină inhibitoare (inhibitorul Kazal), secretată concomitent cu tripsina de către pancreas.

Chimotripsina se secretă de asemenea sub formă inactivă, la om existînd doi chimotripsinogeni, formați dintr-un lanț unic de 245 aminoacizi, cu greutate moleculară de aproximativ 25 000. Activarea chimotripsinogenului se face sub acțiunea tripsinei active, rezultînd inițial chimotripsina  $\pi$ , care autocatalitic pierde încă doi peptizi, transformîndu-se în chimotripsinele  $\delta$  și  $\alpha$ . Chimotripsina acționează în mediu alcalin, în aceleași limite ale pH ca și tripsina, avînd activitate comparabilă cu aceasta, dar cu unele diferențe. Astfel ambele enzime coagulează laptele dar, în timp ce tripsina coagulează și singele acționînd ca o trombokinază, chimotripsina nu

este diferit. Într-adevăr, deși chimotripsina este tot o endopeptidază, ea acționează preferențial asupra legăturilor peptidice ale grupărilor carbonil ale aminoacizilor aromatici și hidrofobi (tirozina, fenilalanina).

Colagenaza este enzima proteolitică elaborată de pancreas, care hidrolizează aproximativ 3% din legăturile peptidice ale collagenului la nivelul aminoacizilor prolină, hidroxiprolină și glicină. Enzima este secretată sub formă inactivă și este activată de tripsină. Spre deosebire de colagenazele de origine bacteriană, care sînt activate numai în prezența ionilor de calciu, pentru activarea colagenazei pancreatice calciul nu este indispensabil.

Elastaza, cunoscută încă sub diverse alte denumiri (elastomucoproteinază, elastoproteinază etc.) este elaborată de către pancreas sub formă inactivă (proelastază) și activată în duoden de către tripsină și enterokinază, care eliberează un oligopeptid și elastaza constituită din 240 aminoacizi. Elastaza are importanță decisivă atît în descompunerea fibrelor elastice, cît și în sinteza și menținerea integrității acestora. Activă în mediu alcalin, elastaza este



o endopeptidază, care hidrolizează în special legăturile peptidice în care sînt angajați aminoacizi mici (glicină, alanină, serină). În ser se găsesc cantități reduse de elastază din cauza prezenței inhibitorilor, care o neutralizează. Inhibitorii sînt localizați în fracțiunea lipoproteică a serului (77). Nivelul sanguin al elastazei crește în condiții fiziologice (vîrstă, sarcină) și în anumite afecțiuni (diabet zaharat, afecțiuni cardio-vasculare).

Exopeptidazele hidrolizează peptidele care rezultă sub acțiunea tripsinei și a chimotripsinelor, acționînd la extremitățile lanțurilor polipeptidice. Cele mai multe dintre aceste peptidaze sînt secretate de mucoasa intestinală, dar și pancreasul secretă două carboxipeptidaze (A și B). În pancreas și suc pancreatic aceste două enzime sînt prezente sub formă inactivă de procarboxipeptidaze și sînt activate de către tripsină. Procarboxipeptidaza A, care constituie o parte importantă din proteinele sucului pancreatic, este scindată în carboxipeptidază A, o exopeptidază cu greutate moleculară 34 000 care în mediu slab alcalin desprinde aminoacizii aromatici, situați la extremitatea C terminală, completînd acțiunea chimotripsinei și o esterază. Procarboxipeptidaza B, foarte asemănătoare cu precedentă, scindează aminoacizii C terminali bazici.

Ribonucleazele diferă de enzimele proteolitice menționate anterior prin faptul că sînt esteraze și nu peptidaze. Ribonucleaza constituită din 124 aminoacizi acționează asupra acidului ribonucleic, desfăcînd legătura ester fosfat din poziția 5' în măsura în care riboza este legată de poziția 3' cu o bază pirimidinică, iar dezoxiribonucleaza acționează asupra legăturilor esterice ale acidului dezoxiribonucleic.

## Enzimele lipolitice

Enzimele lipolitice sînt reprezentate de către lipază, fosfolipază sau lecitinază și o colesterolesterază.

Lipaza, secretată sub formă activă, acționează doar asupra lipidelor emulsionate, în ordine descrescîndă asupra tri-, di- și monogliceridelor, hidrolizînd de preferință legăturile ester primare în prezența sărurilor biliare și a calciului. Acțiunea lipazei depinde de natura acizilor grași din constituția lipidelor atacate, viteza de hidroliză este maximă pentru acizii grași cu 4 C, diminuează prin alungirea lanțului și se stabilizează la peste 12 C. Hidroliza are loc exclusiv la nivelul acizilor grași legați de C 1 și 3 ai moleculei de glicerol și este dusă pînă la stadiul de digliceride sau de monogliceride, care vor forma în cele din urmă micelile complexe. Lipaza este mai activă în mediu alcalin, dar pH-ul său optim de acțiune variază cu substratul. În orice caz activitatea lipazei pancreatice este foarte mare, o singură moleculă de enzimă putînd hidroliza pe minut 300 000 molecule de substrat.

În compoziția lipazei pancreatice din serul uman au fost identificate 3 fracțiuni: fracțiunea A inhibată de heparină, fracțiunea B inhibată de clorura de sodiu și fracțiunea C neinfluențată nici de heparină nici de clorura de sodiu. Toate fracțiunile sînt activate *in vitro* de glicocolatul de sodiu. Concentrațiile mari de glicocolat de sodiu, comparabile cu cele din duoden după evacuarea vezicii biliare inhibează lipaza, acțiune contracarată de faptul că pancreasul, concomitent cu lipaza, secretă o colipază, proteină cu moleculă mică ce se leagă de lipază. Prin legarea cu colipaza enzima devine mai rezistentă și la acțiunea

**ENZIMELE SUCULUI PANCREATIC UMAN**  
(REPRODUSĂ DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Zimogen	Enzimă	Activator	Cofactori, Stabilizatori	Substraturi, produși
Tripsinogen I	<b>Proteolitice</b> Tripsină I (cationică)	Enterokinaza- Tripsina	Ca <sup>2+</sup>	Legăturile peptidice interne ale proteinelor a căror grupare carboxilică este constituită de arg. sau lys.
Tripsinogen II	Tripsină II (anionică)	Enterokinaza	Ca <sup>2+</sup>	La fel ca tripsina I
Chimotripsinogen	Chimotripsină 1 Chimotripsină 2	Tripsina	Ca <sup>2+</sup>	Legăturile peptidice interne ale proteinelor a căror grupare carboxilică este formată din tyr, phe, tyr, leu, met.
Proelastază 1	Elastază 1 (cationică)	Tripsina		Legăturile interne ale elastinei sau ale altor proteine formate din aminoacizi neutri (în special ala)
Proelastază 2	Elastază 2 (anionică)	Tripsina		La fel ca elastaza 1, dar digeră mai bine proteinele decât elastina.
Procarboxipeptidază A	Carboxipeptidază A	Tripsina	Zn	Toți aminoacizii, C-terminali cu excepția arg și lys sau a penultimului pro
Procarboxipeptidază B	Carboxipeptidază B	Tripsina	Zn	C-terminal arg, lys
	<b>Lipolitice</b> Lipaza		Colipaza	Legături ester primare ale esterilor carboxilici agregați, insolubili în apă (trigliceride → acizi grași + 2 monoglicerid)
	(Glicerolester hidrolaza)		Ca <sup>2+</sup>	
	(Lipaza inhibată de săruri biliare)		Agenți emulsionați, oricare interfață	
	(Lipaza non-specifică — lipaza dependentă de săruri biliare)		Săruri biliare	Esteri carboxilici insolubili în apă al alcoolilor primari și secundari în soluții micelare (Vit. A palmitat → Vit A. alcool + acid palmitic
	Cholesterol-esteraza (Sterolesterohidrolaza)		Trihidroxisăruri biliare	Esteri al inelului steroic cu β-OH în poziția 3 în soluție micelară



TABELUL XIII (CONTINUARE)

Zimogen	Enzimă	Activator	Cofactori, Stabilizatori	Substraturi, produși
Profosfolipaza A <sub>2</sub>	Fosfolipaza A <sub>2</sub>	Tripsina	Săruri biliare, Ca <sup>2+</sup>	Legături ale acizilor grași în poziția 2 a 1—2 diacilfosfoglicerid (lecitină → acid grași + 1-lizolecitină)
	Altele α-amilază		Cl	Endoamilază, clivează legăturile 1—4 ale poliglucozidelor (amidon) în maltoză, maltotrioză și dextrine limită.
	(α-1,4-glucan-4-glucan-hidrolază)			
	Ribonuclează		Fosfat, citrat	Endonuclează, clivează ac. ribonucleic adiacent legăturilor citidinnucleotid fosfodiester, producând oligonucleotide.
	Deoxiribonucleaza		Mg <sup>2+</sup> + Ca <sup>2+</sup> sau Mn <sup>2+</sup>	Endonuclează acționează între purina și fosfatul nucleotizilor pirimidinici, rezultând oligonucleotide.

Enzimele în paranteză nu au fost identificate sau caracterizate în sucul pancreatic uman ci doar în cel de vacă și porc.

enzimelor proteolitice și pH acțiunii sale optime scade de la 9 la 6.

*Colesterolesteraza*, probabil identică cu hidrolaza estercarboxilică, acționează atât asupra esterilor carboxilici cât și asupra unor substraturi insolubile angajate în micelii (monogliceride, esteri ai colesterolului), dar rolul ei fiziologic probabil că este foarte redus.

#### Enzimele glicolitice

Enzimele glicolitice sînt reprezentate de către *amilază*, care scindează amidonul în dextrină și maltoză. Amilaza este elaborată la nivelul granulelor zimogene ale celulelor acinoase, fiind secretată sub formă activă. Ea hidrolizează legăturile

1—4 α-glucozidice ale polizaharidelor (amidon și glicogen), acționînd atât la mijlocul cât și la extremitățile lanțurilor, fiind deci concomitent endo- și exoamilază. Acțiunea optimă a amilazei pancreatice este la pH 6,5—7,2.

#### Mecanismele secreției pancreatice

Mecanismele secreției pancreatice sînt încă incomplet cunoscute.

#### Secreția enzimatică

Celula acinoasă sintetizează cantități importante de enzime pancreatice, pe care le depozitează tempo-

rar în granulele zimogene și apoi le excretă în lumenul acinului. Elaborarea enzimelor pancreatice se desfășoară în 4 etape:

a) Incorporarea acizilor aminați în proteinele enzimatice are loc în ribosomii reticulului endoplasmic rugos. Dinamica sintezei proteinelor enzimatice este rapidă (un minut), în opoziție cu dinamica lentă a sintetizării proteinelor structurale, care se produce la nivelul ribosomilor liberi.

b) După elaborarea enzimelor, etapa imediat următoare constă în transportul acestora și secretarea proteinelor de transport la nivelul cisternelor reticulului endoplasmic.

c) Transportul intracelular al enzimelor, descărcate din reticul prin burjonarea membranei, pînă la nivelul aparatului Golgi, unde proteina-enzimă este îmbrăcată într-o membrană, stadiu care este atins după 20—40 minute. Prin coalescența mai multor asemenea vacuole de coalescență se formează granulele zimogene, vizibile la examenul microscopic.

d) Migrarea granulelor zimogene către segmentul apical al celulei, fuziunea membranelor granulelor cu membrana celulară, urmată de descărcarea conținutului enzimatic în lumenul acinar, sub influența agenților secretagogi fiziologici (CCK, acetilcolină).

Sursa majoră de energie pentru sinteza enzimatică este reprezentată de metabolismul glucidic, dovadă fiind constatarea că administrarea i.v. de glucoză favorizează secreția enzimatică exopancreatică. Cercetările de histoenzimologie au precizat că pancreasul exocrin poate metaboliza glucidele, nu numai pe calea clasică Embden-Meyerhof, dar și pe calea șuntului pentozofosforic. Metabolismul intermediar protidic, prin sinteza unor aminoacizi, furnizează

materialul necesar sintezei enzimatice.

Observațiile menționate constituie premisele interrelațiilor dintre conținutul enzimatic al sucului pancreatic și regimul alimentar. Cercetările experimentale pe șobolan au arătat că debitul de sinteză și conținutul pancreatic în amilază, lipază și proteaze sînt crescute de către rații care conțin în cantități adecvate toți principii alimentari necesari. În schimb, deficitul rației în metionină sau lizină produce în mod selectiv scăderi ale amilazei, lipazei și chimotripsinogenului, iar prezența în alimentație a soiei, care conține un inhibitor pancreatic, este urmată de creșterea conținutului pancreatic în tripsinogen și chimotripsinogen.

Descărcarea enzimelor din celule în lumenul ducturilor pancreatice este disociată în primele 6 luni de viață, cînd suc pancreatic conține cantități mai reduse de amilază, comparativ cu cele de tripsină. Probabil că la adult aceste disocieri sînt și mai importante, existînd opinia că diverși stimulenți ar activa în mod specific eliberarea unei anumite enzime, în funcție de necesitățile digestiei. La pacienții cu pancreatite cronice această posibilitate de răspuns diferențiat este pierdută.

Relațiile dintre sinteza și excreția enzimatică nu sînt suficient lămurite, unele cercetări sugerînd că inițial excreția frînează sinteza, care crește doar după ce se normalizează excreția. S-a arătat că nu întreaga producție enzimatică trece prin stadiul de granule zimogene, ci este posibil ca în funcție de activitatea secretoare și de tipul enzimatic, enzimele să treacă din reticulul endoplasmic prin citoplasmă în lumenul acinar (endopeptidazele). În sfîrșit, recent s-a descoperit că enzimele pancreatice descărcate în



duoden sint parțial recuperate, în cadrul unei circulații entero-pancreatice, a cărei importanță fiziologică nu este încă precizată.

### Secreția hidro-electrolitică

Sediul elaborării secreției hidrolatice este reprezentat de celulele canaliculare (celulele centroacinoase și celulele canalelor intercalare). Excreția apei se admite că ar fi pasivă, secundară gradientelor osmotice create prin eliminarea activă a unor ioni în lumenul tubular. De altfel, sucul secretat inițial de către celulele acinoase și ductale este hipertonic față de plasmă, dar pînă la nivelul ampulei Vater devine izoton prin atragerea de apă.

Secreția unor electroliți în sucul pancreatic implică procese de transport activ, dependente de activitatea metabolică celulară. Se admite existența a două mecanisme de transport activ în celulele tubulare, unul pentru  $\text{Na}^+$  și celălalt pentru  $\text{HCO}_3^-$ . În celulele pancreatice s-a evidențiat prezența unei ATP-aze  $\text{Mg}^{2+}$  — dependentă, activată de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ , care are rolul de pompă de  $\text{Na}^+$ , menținind scăzută concentrația intracelulară a  $\text{Na}^+$  și crescând pe cea a  $\text{K}^+$ ; de asemenea pompa de  $\text{Na}^+$  menține concentrația  $\text{Na}^+$  în sucul pancreatic la aproximativ 150 mEq/l, în condițiile unor largi variații ale ratei de secreție, în același timp controlînd și transportul în singe al  $\text{H}^+$ . Importanța fiziologică a acestei enzime este demonstrată de faptul că ouabaina — inhibitor specific al ATP-azei — diminuează secreția pancreatică de apă și electroliți. Cea de a doua pompă asigură transportul activ al  $\text{HCO}_3^-$ , care se află în sucul pancreatic în concentrații de 4 ori superioare celor plasmatice și extracelulare. Bicarbonatul este generat în

celulele acinoase și ductale prin hidratarea  $\text{CO}_2$  (produs local și mai ales extras din singele care perfuzează pancreasul) sub influența anhidrazei carbonice în  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , care se ionizează imediat în  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{H}^+$ , ionul bicarbonat fiind excretat la polul luminal al celulei și ionul hidrogen fiind descărcat în plasmă. Reacția are loc în vecinătatea membranei plasmatice celulare, unde se găsește și o ATP-ază dependentă de  $\text{HCO}_3^-$  și, de aceea, se admite că activarea acestei enzime de către  $\text{HCO}_3^-$  ar genera energia necesară pentru transportul activ al anionului  $\text{HCO}_3^-$  în sucul pancreatic, prin schimb cu  $\text{Cl}^-$ . Dar acetazolamida — inhibitor specific al anhidrazei carbonice —, deși reduce mult secreția  $\text{HCO}_3^-$  în sucul pancreatic, nu o abolește. De aceea, unii autori admit un transfer activ al  $\text{HCO}_3^-$  plasmatic prin celula caniculară, iar alții sugerează un schimb  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  controlat de o pompă membranară, transferul  $\text{H}^+$  din lumen spre plasmă făcîndu-se concomitent cu un transfer în sens opus al  $\text{HCO}_3^-$ .

Aprecierea diferită a importanței componentei acinoase și a celei canaliculare, a generat mai multe ipoteze asupra elaborării sucului pancreatic:

— *ipoteza schimbului* susține că secreția acinoasă, bogată în bicarbonați, este modificată în timpul străbaterii canalelor pancreatice prin procesele de schimb între  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{Cl}^-$ ;

— *ipoteza amestecului* admite că sucul pancreatic este rezultatul amestecului, în proporții variabile, a două secreții primare: cea acinoasă, bogată în enzime și cloruri, secretată cu debit fix, cu cea caniculară, bogată în bicarbonați, secretată cu debit variabil, ca răspuns la stimularea secretinică;

— ipoteza unicelulară sugerează că celulele acinoase produc majoritatea apei și a sărurilor din suc pancreatic, celulele centroacinoase, adăugând doar o cantitate minimă de secreție necesară pentru a antrena enzimele.

## Reglarea secreției pancreatice

Reglarea secreției pancreatice se exercită predominant pe cale hormonală, prin intermediul hormonilor digestivi, și secundar pe cale nervoasă, în cadrul mecanismului colinergic.

## Reglarea hormonală

Reglarea hormonală este în primul rând sub dependența a doi hormoni de proveniență duodenală: secretina și pancreozimina, intervenția celorlalți hormoni digestivi în controlul secreției pancreatice fiind mai redusă (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali”).

## Secretina

Istoria rolului secretinei în fiziologia pancreatică datează din secolul trecut. Stimularea secreției pancreatice prin instilarea duodenală de acid citric este menționată pentru prima oară în anul 1825 de către Leuret și Lassaigne. Cercetările pe pancreasul denervat au fost inițiate de către Wertheimer și Lepage, care în anul 1901 au demonstrat că instilarea acidului clorhidric în duoden declanșează secreția pancreasului exocrin. Un an mai târziu Bayliss și Starling au demonstrat, tot pe pancreasul denervat, că instilarea acidului clorhidric în duoden și mai ales injectarea i.v. a extractului de mucoasă jejunală declanșează o

secreție bogată în bicarbonat și au preconizat existența unui mesager în mucoasa duodenală, capabil să stimuleze secreția exopancreatică pe cale hematogenă, pe care l-au denumit secretină. Purificarea secretinei din intestinul de porc a fost obținută abia în anul 1959 de către Jorpes și Mutt (540), pentru ca aceeași cercetători să-i stabilească și structura aminoacidică. De acum s-a deschis calea sintezei secretinei, realizată pe scară industrială de către Wünsch în anul 1972 (100). Determinarea radioimunologică a secretinei în fluidele organismului a devenit posibilă din anul 1973.

Secretina este un polipeptid bazic, cu greutate moleculară 3 055, alcătuit din 27 de aminoacizi (fig. 121). Molecula formează o structură terțiară, cu extindere helicoidală între treonină și asparagină, care este importantă pentru activitatea biologică a secretinei (13). Secretina este stabilă la  $-20^{\circ}\text{C}$ , pentru lungi perioade de timp, dar la temperatura camerei, în soluții apoase, se degradează și inactivează rapid. Inactivarea s-ar datora, cel puțin parțial, rearanjării  $\beta$ -asparaginei în poziția 3 (55).

Activitatea biologică a secretinei pure uscate este evaluată la 5 000 U. clin. pe mg peptid. O unitate clinică este egală cu o unitate Ivy (câine), cu 20 U. Hammersten (pisică) și cu 4 U. Crick-Harper-Raper (42). Unitatea Hammersten corespunde cantității de secretină care declanșează un răspuns secretor pancreatic echivalent cu 0,1 ml și 0,1 mol bicarbonat.

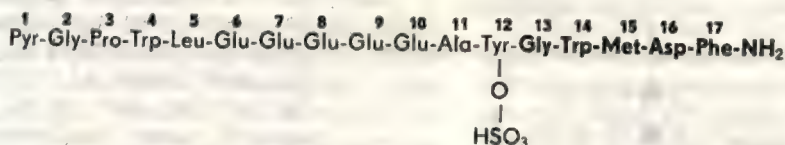
Studii recente de histoimunologie au identificat celula endocrină la nivelul căreia se eliberează secretina, aceasta fiind celula S, localizată în mucoasa duodenului și a jejunului proximal (95). Celula S, evidențiată în regiunea intermediară dintre vi-



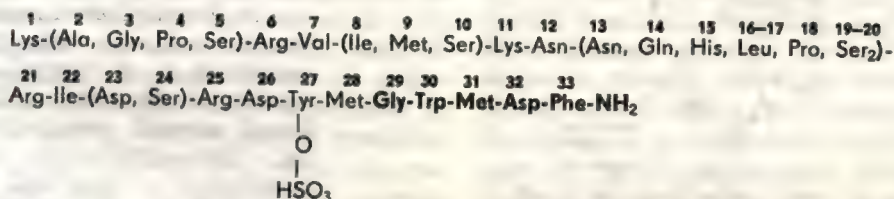
lozități și criptele intestinale, conține granule mici, cu diametrul 200 nm, rotunde sau ușor neregulate, care manifestă o ușoară argirofilie și care prezintă într-un nucleu și membrana celulară un spațiu clar

receptori (fig. 122), dintre care doi pentru secretină și pentru peptidul intestinal vasomotor (VIP). Unul din acești receptori prezintă specificitate mai mare pentru secretină și o afi-

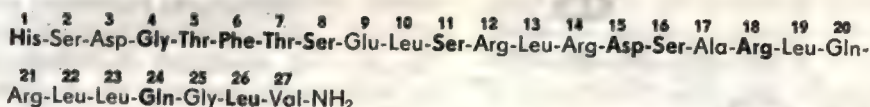
#### Gastrina umană II



#### Colecistokinină-pancreozimină porcină



#### Secretina porcină



#### Glucagon

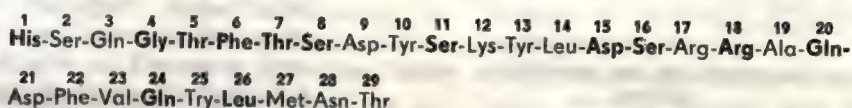


Fig. 121 — Structura aminoacidică a unor hormoni gastro-intestinali. Gastrina I este identică cu gastrina II cu excepția tirozinei din poziția 12, care nu este sulfată în gastrina I. Sînt subliniate secvențele identice ale celor doi hormoni.

(93). Cantitatea de secretină eliberată de aceste celule la nivelul mucoasei duodenale și jejunale este evaluată la om la  $73 \pm 7$  pînă la  $32 \pm 4$   $\mu$ moli pe gram de țesut uscat (11).

Acțiunea secretinei asupra celulei acinoase este condiționată de fixarea ei specifică la nivelul receptorilor de membrană. Pe membrana celulei acinoase se găsesc mai mulți

nitare redusă pentru VIP, iar celălalt preferă VIP-ul, avînd o afinitate redusă pentru secretină. Fixarea secretinei pe receptori declanșează o cascadă de mecanisme, incluzînd mișcările calciului și modificări în nucleotidele ciclice (27, 85). Nucleotidele ciclice activează proteinkinazele și fosforilează direct proteinele implicate în procesul de emiocitoză. După Case și colab., cel

puțin asupra secreției bicarbonata-  
te, secretina ar acționa numai prin  
intermediul cAMP, ionilor de calciu  
nerevenindu-le nici un rol. Din con-  
tră, secreția bogată în cloruri este  
mai degrabă dependentă de miș-

scurtă durată este suficientă mobi-  
lizarea calciului celular, dar pentru  
secreția prelungită se recurge de re-  
gulă la calciul extracelular, care este  
necesar și pentru a evita depleția  
calciului intracelular.

*Pol secretor : debitul amilazei prin emiocitoză*

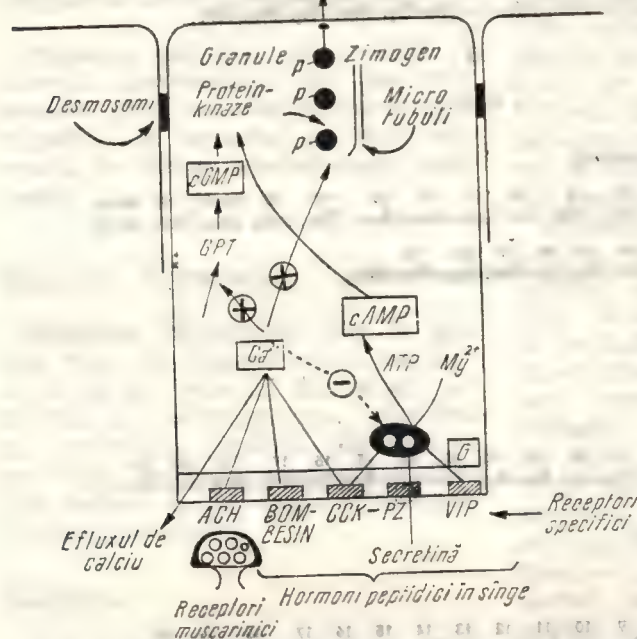


Fig. 122 — Receptorii de pe membrana celulei acinoase.

cările calciului decât cele ale cAMP.

Ionii de calciu, mobilizați din membrana celulelor acinoase și mitocondrii (24), depolarizează membrana celulei acinoase, reducând rezistența acestuia și măbind permeabilitatea față de sodiu sau potasiu (28, 76). Creșterea accesibilității sodiului în interiorul celulei poate fi răspunzătoare de transportul apei din spațiul extracelular. Mobilizarea a 0,5% din calciul mitocondrial mărește de 10 ori concentrația calciului citosolic (79). În procesul secretor de

Celulele acinoase posedă un mecanism reglator intrinsec care modulează răspunsul secretor la agentul mobilizator al calciului celular, dar nu și la agenții care acționează prin intermediul cAMP (36a). Rolul ionilor de calciu în depolarizarea membranei acinoase este demonstrat și de faptul că chelatorii de calciu inhibează această depolarizare. Permeabilitatea de membrană nu este însă în exclusivitate dependentă de ionii de calciu (61).

Eliberarea secretinei este stimulată de pH-ul acid al mediului duodenal, limita acestuia fiind situată la 4,5. La valori ale pH-ului sub 3 stimularea pancreatică depinde în principal de cantitatea de acid evacuată în duoden, mai degrabă decât de pH-ul mediului duodenal, su-

gerind că încărcarea cu acid este cea care sensibilizează suprafața mucoasei la acțiunea stimulatorie a acidului. Scăderea pH-ului la nivelul duodenului distal și al jejunului proximal declanșează un răspuns prompt și puternic în secretină, depășind cu 300% nivelul bazal al acesteia (15, 35, 42, 80). Prezența bilei în duoden stimulează de asemenea secreția secretinei. Deși s-a demonstrat că secreția pancreatică bicarbonată este declanșată și de instilarea duodenală de acizi grași și aminoacizi neutri, aceștia din urmă



nu determină eliberarea de secretină, dovedind că secreția pancreatică bicarbonată nu este controlată numai de secretină, ci și de alți factori. Eliberarea secretinei nu este influențată de sistemul nervos și nici de către hipoglicemie, ca stimul vagal endogen, sau de stimularea directă a vagului, dar vagotomia, atropina și anestezicele locale diminuează eliberarea hormonului, dovedind necesitatea stimulului vagal prealabil, pentru ca sensibilitatea mucoasei la stimulii secretinoactivatori să fie normală, sau poate indicând declanșarea unor reflexe intramurale. Secreția de secretină este inhibată de somatostatina (46). În concluzie se poate afirma că eliberarea secretinei este stimulată în principal de pH-ul acid al mediului duodenal, stările patologice caracterizate prin hipersecreție gastrică (sindromul Zollinger-Ellison, ulcerul duodenal) și stimularea pentagastrinică însoțindu-se de creșterea plasmatică a secretinei (22, 30, 49).

Faptul că eliberarea secretinei este determinată de prezența acidului clorhidric în duoden evocă rolul pe care acesta îl deține în controlul fiziologic al secreției exopancreatice. Prânzurile antrenează eliberarea unei cantități reduse de secretină și s-a ridicat întrebarea dacă acestea sînt suficiente pentru stimularea secreției pancreatice. S-a demonstrat că augmentările nivelului secretinei plasmatică peste 5  $\mu\text{moli/l}$  sînt suficiente pentru a stimula secreția bicarbonată pancreatică la valori mai mari de 6  $\mu\text{mol/l}$ , ceea ce reprezintă 20—25% din capacitatea secretorie maximală (90, 101). Stimularea este probabil mai puternică cînd se asociază acțiunea pancreoziminei. Această concluzie reiese din constatarea că dacă se menține pH-ul conținutului gastric

care intră în duoden la valori peste 5, răspunsul pancreatic este tipic pentru acțiunea pancreoziminei și constă în secreția unui suc cu volum redus și conținut enzimatic ridicat, iar scăderea pH-ului ușor sub pragul eliberării secretinei produce o secreție cu volum și conținut în bicarbonat aproape normale.

A doua întrebare care se pune este dacă secretina deține un rol important în stimularea secreției exopancreatice după prînzuri. Prin administrarea anticorpilor antisecretinici, secreția hidro-bicarbonată pancreatică declanșată de instilarea intraduodenală a acidului clorhidric scade cu 50%, aceeași secreție provocată de scăderea pH-ului rămînînd nemodificată. Aceste observații sugerează că secretina nu ar deține un rol important în stimularea secreției exopancreatice după prînzuri (22), ci ar acționa mai ales ca un sistem de retrocontrol care influențează pH-ul duodenal în caz de urgență. Concluziile de mai sus au fost recent modificate de observațiile lui Chey și colab. (23), care au arătat că, după prînzurile obișnuite, anticorpii antisecretină determină o reducere semnificativă a secreției pancreatice.

Secretina elaborată la nivelul celulelor „S” din duoden este transportată la nivelul celulei ținte — celula acinoasă —, pe cale hematogenă. Concentrația plasmatică a secretinei este redusă (0—10  $\mu\text{moli/l}$ ), hormonul avînd la om timpul de înjumătățire în plasmă de 3—4 minute, degradarea ei făcîndu-se în rinichi, dar nu și în ficat (88, 41, 97).

#### *Acțiunile fiziologice ale secretinei*

Acțiunea esențială a secretinei se exercită asupra secreției hidro-bicarbonatate pe care o stimulează, sub

acțiunea secretinei declanșându-se o secreție abundentă de suc pancreatic fluid, foarte sărac în enzime, cu o mare concentrație de  $\text{HCO}_3^-$  (până la 145 mEq/l), dar cu un conținut redus de  $\text{Cl}^-$  — secreția hidrolitică (fig.

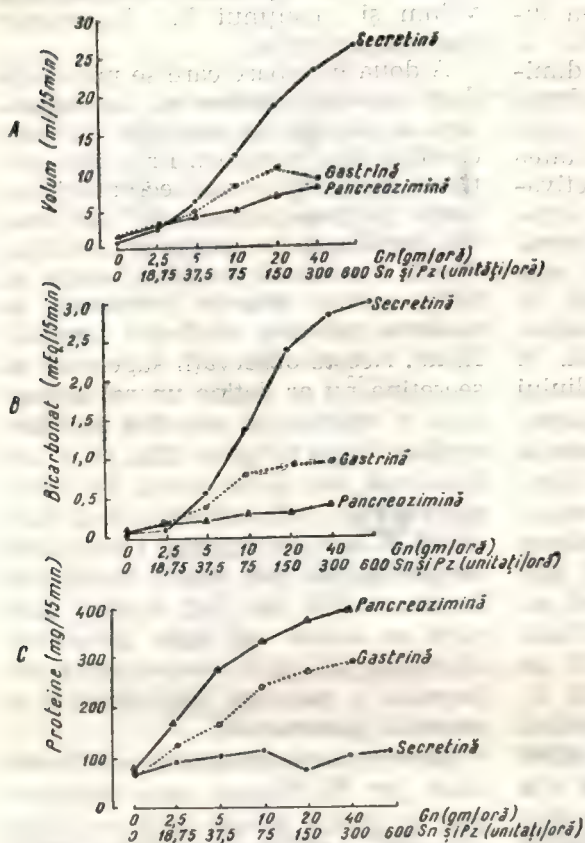


Fig. 123 — Secreția pancreatică declanșată de perfuzia i.v. de secretină, pancreozimină și gastrină (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

123). Creșterea debitului de  $\text{HCO}_3^-$  este paralelă cu creșterea dozei de secretină până se ajunge la un platou (145 mEq/l). Timpul de latență după injectarea i.v. de secretină este de 0,5—2 sec, răspunsul secretor este maximal la 10—15 min și durează în total 20 min. Conținutul sucului pancreatic în  $\text{HCO}_3^-$  are o importan-

ță deosebită în condiții fiziologice, deoarece neutralizează HCl chimului gastric, prevenind astfel acțiunea corosivă a acidului asupra celulelor duodenale și alcalinizind mediul, condiție esențială pentru activitatea enzimelor intestinale. Secretina acționează asupra celulelor epiteliale ale ducturilor pancreatice mici, acțiunea sa secretagogă însoțindu-se de creșterea consumului de  $\text{O}_2$  și a debitului sanguin.

Acțiunea secretinei asupra secreției enzimatice a pancreasului este foarte particulară, ea antrenând mai degrabă un fenomen de spălare, coloana de lichid împingând în față suc preformat bogat în enzime și astfel rezultând o creștere importantă dar pasageră, a concentrației proteinelor în suc pancreatic. Unii autori sugerează și o acțiune de potențare asupra pancreoziminei, sau chiar stimularea într-o măsură mai restrinsă și a secreției enzimatice.

Secretina mai are și alte acțiuni, printre care aceea de a stimula secreția biliară și eliberarea de insulină, în timp ce asupra secreției gastrice exercită efect inhibitor. Efectele extrapancreatice ale secretinei nu vor fi prezentate aici.

### Colecistokinina-Pancreozimina

Colecistokinina-pancreozimina (CCK-PZ), împreună cu secretina și gastrina, alcătuiesc triada clasică a hormonilor digestivi. În discrepanță cu secretina, cu gastrina ca și cu alți hormoni digestivi nou descoperiți, al căror rol a fost bine stabilit, cu-



noștințele asupra fiziologiei și fiziopatologiei CCK-PZ au rămas speculative. Această situație se datorează lipsei unor metode sensibile pentru determinarea hormonului și faptului că este posibil ca pancreozimina, cel puțin în unele regiuni ale tractului digestiv, să acționeze mai degrabă ca un neurotransmițător decât ca hormon (59).

Istoria colecistokininei este mai veche decât a secretinei. Claude Bernard este primul care a observat că instilarea acidului clorhidric în duoden declanșează fluxul biliar. În 1903 Wertheimer precizează că răspunsul biliar persistă după secționarea vagilor și a simpaticului toracic și un an mai târziu Fleig sugerează că prezența acizilor și a săpunurilor în duoden eliberează o „sapocrină” specifică, care ar stimula fluxul biliar. Dovezi experimentale pentru un mecanism hormonal al evacuării veziculei biliare la ciine au fost aduse de către Ivy și Oldberg (49 a), care au denumit hormonul colecistokinină. Mai târziu Ivy, Drewyer și Orndoff (1930) (49 b) și Sandblom (1933) (87 a) aduc dovezi pentru existența mecanismului colecistokininic și la om.

Independent de studiile asupra colecistokininei, în anul 1943 Harper și Raper (47) extrag din mucoasa duodenală o substanță care stimulează secreția enzimatică a pancreasului și pe care o denumesc pancreozimină. Semipurificarea acestei substanțe a fost efectuată mai târziu de către Crick, Harper și Raper (1949) (26). Identitatea dintre colecistokinină (CCK) și pancreozimină (PZ) a fost stabilită de către Mutt și Jorpes, care au studiat structura polipeptidică a hormonului (68, 70, 71).

Din punct de vedere structural s-au descris două forme de CCK: prima, izolată din intestinul de porc, alcătuită din 33 de aminoacizi (fig. 121),

iar a doua alcătuită din 39 aminoacizi, cu extindere hexapeptidică la  $\text{NH}_2$ -ul terminal. S-a stabilit identitatea între  $\text{COOH}$ -ul terminal al aminei tetrapeptidice a CCK și cel terminal al amidei tetrapeptidice a gastrinei (fig. 121), observație interesantă întrucât aceste fragmente manifestă activitatea fiziologică integrală a hormonilor, structura asemănătoare a celor doi hormoni reflectând probabil o origine ancestrală comună (58). Acțiunea colecistokinetică este conferită de gruparea tirozilsulfat din poziția 27 (2, 66). S-a stabilit că octapeptidul  $\text{COOH}$  terminal din structura colecistokininei cu 33 de aminoacizi este de 2,5 ori mai activ decât întreaga moleculă. Ambele colecistokinine, atât tipul cu 33 de aminoacizi cât și cel cu 39 de aminoacizi, conțin în pozițiile 9, 28 și 31 trei reziduuri metionil ușor oxidabile, a căror integritate este decisivă pentru bioactivitatea și imunoreactivitatea întregii molecule.

Colecistokinina este intens heterogenă, existând pentru fiecare specie un număr de diferite forme moleculare, cu acțiuni biologice diferite. Intestinul conține două colecistokinine, una mai mare decât CCK-39 și cealaltă mai mică decât CCK-33 (81). Printre acestea predomină un component asemănător colecistokininei-8 (81, 83). În creier și în intestin colecistokinina se găsește sub 5 forme principale: componentul 1, care este mai mare decât CCK-33 și decât CCK-39, componentul 2, cu dimensiuni asemănătoare cu CCK-33, componentul 3, care are dimensiuni intermediare între CCK-33 și CCK-8, corespunzând probabil CCK-12, componentul 4, corespunzând probabil CCK-8, componentul 5, care corespunde  $\text{COOH}$ -lui terminal al amidei tetrapeptidice a CCK-4 (fig. 124). Fiecare component principal poate să existe sub forma unui număr de subcomponenti, care comportă diferențe chimice minore.

Aceste forme moleculare reprezintă forme diferite în modificările translatorii ale colecistokininei la nivelul ARN-ului.

Colecistokinina este localizată în organism în intestinul subțire și sis-

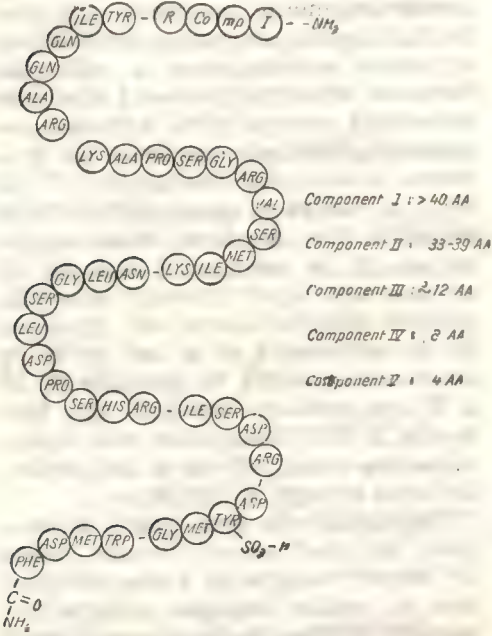


Fig. 124 — Structura aminoacidică a diverselor forme moleculare de CCK

temul nervos. În intestin se găsește la nivelul duodenului și al segmentului jejunal proximal (primii 80 cm). În restul intestinului CCK este localizată la nivelul nervilor, în particular în plexul mienteric Auerbach și în plexul submucos Meissner. Nervii care conțin CCK inervează corpii celulari ganglionari care nu posedă imunoreactivitate de tip colecistokinină. În intestin predomină formele moleculare de CCK-8 și CCK-4 (tabelul XIV).

Colecistokinina deține la nivelul sistemului nervos rolul cel mai mare dintre toate polipeptidele, fiind localizată mai ales în regiunile neocorticale, care la om conțin 1—2 mg CCK-8 (81). Cantitatea de CCK din creier o depășește pe aceea din intestin (82), în creier producându-se cele mai mari cantități de CCK.

Dintre nervii periferici, conțin CCK nervii colonului, ai ileonului și, ocazional, unii nervi care inervează musculatura sau vezica urinară și regiunea distală a uterului. Pancreasul dispune de o inervație colecistokininică importantă, insulele și ganglionii conținând o rețea densă de nervi colecistokininici terminali. CCK-4 este un

TABELUL XIV

CONCENTRAȚIILE DIVERSELOR FORME MOLECULARE DE COLECISTOKININA  
IN INTESTINUL DE PORC

Componenții colecistokininei					
	I	II	III	IV	V
Duoden proximal	451—205	509—183	137—40	588—219	8 220—3 180
mediu	314—147	650—115	179—64	739—186	10 740—3 410
distal	34—15	82—19	20—7	321—131	3 810—960
Jejun proximal	145—323	478—176	92—37	227—87	2 790—1 040
mediu	89—37	327—87	66—25	106—26	1 180—420
distal	3—1	16—6	6—2	8—2	108—51
Ileum proximal	1	1	1	27—11	291—92
mediu	1	1	1	14—6	113—17
distal	1	1	1	6—3	48—22



puternic stimulent al eliberării insulinei și glucagonului, în timp ce exercită efecte neînsemnate asupra secreției pancreatice exocrine. CCK-8 are efecte antagoniste CCK-4.

### *Acțiunile fiziologice ale CCK*

Agenții eliberatori ai CCK sînt reprezentați de grăsimi, peptone, aminoacizi esențiali (fenilalanina, tirozina, valina și triptofanul), sulfatul de magneziu etc. Sistemul nervos vegetativ probabil că nu deține nici un rol, deoarece evacuarea veziculei biliare și secreția pancreatică enzimatică persistă după vagotomie sau secțiunea simpaticului toracic. Între diverșii hormoni digestivi există puternice interacțiuni, gastrina și, probabil, hormonii bombesin-„like“ fiind responsabili pentru o parte din activitatea pancreoziminică.

Diversele forme moleculare ale CCK precum și ceruleina și agenții colinergici muscarinici, eliberează enzimele din celulele acinoase ale pancreasului printr-un proces de exocitoză a granulelor zimogene (51). CCK se fixează pe un receptor de membrană specific al celulei acinoase, fixarea însoțindu-se de eliberarea calciului fixat pe membrană și de creșterea cGMP (25). Colecistokinina nu numai că nu stimulează adenilatciclaza, dar se pare că celulele acinului pancreatic conțin alți receptori prin intermediul cărora CCK inhibează necompetitiv eliberarea de adenilatciclază provocată de secretină și VIP (63).

Acțiunea esențială a CCK asupra pancreasului exocrin se exercită la nivelul secreției. Sucul obținut sub influența CCK este redus cantitativ, vîscos și bogat în enzime, asemănător celui obținut după stimularea extremității distale a pneumogastricului (fig. 123). După administrare venoasă de CCK, intensitatea maximă a

secreției exopancreatice este obținută la 15 minute. Perfuzia continuă de CCK determină o stimulare progresivă a secreției exopancreatice pentru ca după 30 minute să se obțină un platou al secreției enzimatică, care durează mai multe ore. Se pare că nici perfuzia prelungită, nici administrările repetate de CCK, nu permit obținerea unei epuizări totale a secreției ecbolice.

Colecistokinina exercită și efecte trofice de mare importanță pentru dezvoltarea pancreasului (52). Pe lângă acțiunile asupra pancreasului, CCK i s-a atribuit și efecte asupra unor alte structuri digestive: reglează contracțiile veziculei biliare, ale sfincterului Oddi și ale jejunu-ileonului.

Întrucît CCK stimulează secreția pancreatică, evacuarea veziculei biliare și motilitatea intestinală, ea poate fi implicată în bolile caracterizate prin perturbarea acestor funcțiuni. Astfel în pancreatite s-a evidențiat un nivel sanguin crescut al CCK (48), iar în obezitate reducerea acestuia la nivelul sistemului nervos central (96). Eliberarea CCK în sânge în timpul digestiei reprezintă semnalul cel mai important de sațietate (37). Însăși prezența hormonului la nivelul sistemului nervos central este o dovadă a rolului său esențial în reglarea apetitului; administrarea i.v. CCK inhibează reflexul de alimentație la șoarece (73). În boala Huntington s-a observat o reducere importantă a concentrației CCK în *globus pallidus* și în substanța neagră (34).

### **Alți hormoni digestivi**

#### *Gastrina endogenă*

Gastrina endogenă eliberată de către mucoasa antrală în timpul prînzului are acțiune activatoare asupra secreției exopancreatice (19), putînd fi considerată ca un stimulent nor-

mal al secreției enzimatice pancreatice. Dozele de pentagastrină care produc un răspuns acid maximal (6  $\mu\text{g/kg}$ ) măresc și volumul și conținutul în bicarbonat și lipază al sucului pancreatic. La câine s-a demonstrat o corelație liniară între log. dozei și volumul sucului, al proteinelor și bicarbonatului la stimularea prin gastrină (fig. 123), ceruleină și CCK, efectul molar relativ, în privința eliminărilor enzimatice, fiind de 1,0 pentru CCK, 2,8 pentru ceruleină și 0,25 pentru gastrină. La om G-17 pură produce un răspuns acid maximal în doză de 540 pmol/kg/oră și descărcarea maximă de tripsină și evacuarea colecistului la 60 pmol/kg/oră. După mese nivelul gastrinemiei atinge valori care produc un răspuns acid de 50% din cel maximal și, de aceea, se admite rolul fiziologic al gastrinei asupra pancreasului uman.

### *Glucagonul*

Glucagonul posedă o acțiune inhibitoare asupra volumului și secreției enzimatice și hidrolatice a pancreasului.

### *Somatostatina*

Somatostatina inhibează eliberarea multor hormoni, printre care: GH, insulină, glucagon, secretină, CCK și peptidul pancreatic. Somatostatina în doze mari poate bloca efectul CCK administrată i.v. asupra secreției enzimatice, dar rolul său fiziologic în controlul funcției pancreatice nu este încă precizat.

### *Polipeptidul pancreatic*

Polipeptidul pancreatic, care nu seamănă ca structură biochimică cu hormonii cunoscuți și al cărui rol fiziologic nu este încă cunoscut la

mamifere, crește după mese, după administrarea de HCl în duoden și după stimularea vagală, în doze mari inhibând secreția enzimatică a pancreasului, în timp ce în doze mici inhibează răspunsul la secretină.

### *Chimodenina*

Chimodenina, a cărei structură aminoacidică este cunoscută, ar stimula în mod specific la iepure secreția de chimotripsinogen. Această acțiune nu a fost însă confirmată și de aceea rolul său rămâne încă necunoscut.

Din cele menționate reiese că pancreasul se găsește sub influența unui sistem endocrin complex, din care se cunosc numai câteva verigi. În tabelul XV sînt sumarizați principalii hormoni care controlează secreția pancreatică.

### *Reglarea nervoasă*

Reglarea nervoasă este realizată atât de parasimpatic cît și de simpatic, în plus fiind demonstrată și intervenția unui mecanism colinergic local, independent de inervația vagală.

### *Inervația parasimpatică*

Inervația parasimpatică a pancreasului controlează în special secreția enzimatică și are efect redus asupra secreției de bicarbonat. Stimularea electrică a vagului provoacă în general secreția unei mici cantități de suc pancreatic bogat în enzime, efect datorat descărcării atât de acetilcolină cît și de gastrină. Dar volumul și secreția de bicarbonat cresc și atunci cînd este exclus acidul din duoden, demonstrînd prezența unor cantități



**CONTROLUL HORMONAL AL SECREȚIEI PANCREATICE**  
(REPRODUS DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Hormon	Origine	Stimuli pentru eliberare	Celulă pancreatică țintă	Mesager secundar	Efectul asupra pancreasului exocrin
Secretina	Duoden Celule S	pH duodenal >4,5 și lungimea intestinului acidificat, bilă în duoden	Cel. acinoase, centroacinoase; celule ductale pancreatice și ale ducturilor biliare	cAMP	Secreție de bicarbonat și apă (+++), potențează CCK
(VIP)	Intestin? Cel. H; Cel. D. pancreatice	Mecanismele fiziologice de eliberare necunoscute; posibil hormon tisular local	Celule ductale, celule acinoase	cAMP	Secreție de bicarbonat și apă (+); în doze mari vasodilație, relaxarea mușchiului neted, creșterea efectului CCK
Glucagon	Cel. A din insulele pancreatice	Hipoglicemie, secretina, CCK, GIP	Celule ductale, celule acinoase	cAMP	Inhibează secreția enzimatică și volumul sucului
CCK	Duoden, jejun, cel. I	Aminoacizi esențiali, mai ales phe, met, val; HCl în duoden pH <3 acizi grași, săpunuri, Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , K <sup>+</sup> . Sărurile biliare inhibează eliberarea	Celule acinoase	Ca <sup>2+</sup>	Mărește sinteza și secreția enzimatică (+++), potențează secretină, stimulează hiperplazia acinoasă
Gastrina	Antrul gastric, duoden, cel. G	Antru sau duoden pH >3, stimulare vagală postganglionară	Celule acinoase	Ca <sup>2+</sup>	Mărește secreția enzimatică (+), potențează secretină
Acetilcolina	Fibre colinergice postganglionare	Stimularea nucleului vagal prin semnele de la SNC miros, gust, hipoglicemie; reflexe locale (distensia gastrică)	Celule acinoase	Ca <sup>2+</sup>	Mărește sinteza și secreția enzimatică (+++)
Somatostatina	Insule pancreatice, antrul gastric, intestin sup. cel. D.	Probabil hormon tisular local; factori de eliberare necunoscuți	?	?	Inhibează eliberarea de secretină și CCK și răspunsul volumului la secretină
(Polipeptidul pancreatic)	Cel. non-insulare D, Cel. acinoase și ductale	Prinzul mixt gastric și HCl duodenal, probabil CCK, secretina, hipoglicemia insulinică	Celule acinoase	?	Deprimă secreția enzimatică; dozele mici măresc și cele mari inhibează răspunsurile secretinice.
(Chymodenina)	?	Necunoscuți	Celule acinoase	?	Stimulare specifică a secreției de chimotripsinogen.

\* Hormonul în paranteză nu s-a dovedit că ar avea un rol fiziologic în secreția pancreatică.

reduse de secretină, care sînt potențate de către acetilcolină și gastrină. La ciinele cu esofagogastrostomie și fistulă pancreatică, „prînzul fictiv” produce o secreție promptă de suc pancreatic bogat în enzime, la fel ca și hipoglicemia insulinică, efecte abolite de vagotomie. Efectul secretor al stimulării vagale poate fi blocat de atropină, care interferează transmiterea impulsului de la neuronul parasimpatic postganglionar la celula efectoare, precum și de către hexametoniu, care blochează transmiterea de la neuronul pre- la cel postganglionar. De altfel acetilcolina exercită efecte stimulatorie asupra secreției enzimatice și *in vitro*, producînd depolarizarea și degranularea celulelor zimogene. CCK provoacă de asemenea stimularea secreției pancreatice, dar efectul său nu este modificat nici de atropină și nici de hexametoniu, demonstrînd că stimulii nervoși și cei hormonalî acționează prin receptori diferiți de pe celulele acinoase. Vagotomia tronculară reduce cu 90% secreția pancreatică de bicarbonat ca răspuns la alimentare și cu 50% secreția de enzime, cea mai mare parte a efectului fiind realizată în faza intestinală a secreției, în schimb, vagotomia nu influențează secreția pancreatică bazală sau stimulată, cînd aceasta este redusă de către atropină.

Cercetări efectuate pe oameni după vagotomie cu piloroplastie sau gastroduodenostomie au demonstrat scăderea descărcărilor enzimatice bazale, precum și scăderea eliberării de secretină sub influența HCl și a descărcărilor de CCK declanșate de aminoacizi și acizi grași, dovadă a scăderii sensibilității mucoasei duodenale la stimulii alimentari. Deși descărcările enzimelor pancreatice după un prînz de probă sînt diminuate la acești pacienți, dozele mari de secretină și CCK produc un răspuns secretor normal. Aceste rezultate ar pu-

tea fi atribuite fie întreruperii, prin vagotomie, a activității bazale a vagului, necesară pentru eliberarea optimă de secretină și CCK, fie intervenției unui mecanism reflex vagovagal care mediază parțial efectele stimulilor gastrici sau intestinali asupra pancreasului. S-a demonstrat pe ciine că destinderea fundusului gastric cu un balon produce creșterea volumului și conținutului enzimatic al sucului pancreatic, efect care dispare după vagotomie și se produce din nou după cîteva săptămîni, ca urmare a unor căi reflexe locale independente de inervația vagală. Alte cercetări experimentale au demonstrat că răspunsul unei porțiuni de pancreas transplantat la stimulii intestinali nu este modificat nici de vagotomie și nici de atropinizare.

Inervația colinergică locală se pare că ar fi necesară pentru ca hormonii să-și poată realiza efectul lor stimulant.

### Inervația simpatică

Inervația simpatică exercită efecte variate asupra secreției pancreatice. Ca și în cazul stomacului, stimularea simpaticului poate influența secreția pancreatică și prin modificări ale fluxului sanguin al glandei, precum și prin efecte asupra ducturilor. Secționarea nervilor splanhnici mărește debitul secretor postsecretinic, iar stimularea electrică a acestui nerv sau ingestia de noradrenalină inhibează secreția pancreatică prin efect direct asupra celulelor acinare și efect vasodilatator, potențat de secretină și CCK. După alți autori efectul vasodilatator hormonal, care nu este abolit de antihistaminice, antiserotoninice, atropină sau blocați adrenergici  $\alpha$  sau  $\beta$ , s-ar datora activării sistemului kininelor, ca și în cazul glandelor salivare.



Descrierea separată a mecanismelor hormonale și nervoase care controlează secreția pancreatică, nu înseamnă că acestea acționează independent unul de celălalt. Concluziile diverselor studii sînt că mecanismele colinergice contribuie la acțiunea stimulantă a secreției asupra secreției pancreatice, dar nu este sigur dacă acest mecanism este independent de vag. În schimb, există puține dovezi că și eliberarea de CCK ar cuprinde un mecanism colinergic. Vagul intervine în controlul secreției pancreatice și prin stimularea descărcărilor de gastrină. Nu s-a putut încă stabili o potențare a mecanismelor neurale și hormonale asupra secreției pancreatice.

## Fazele secreției pancreatice

### Secreția pancreatică bazală

Secreția pancreatică bazală este foarte redusă la om (2—10 ml/oră) și prezintă variații aproximativ orare, legate probabil de o activitate nervoasă. În inaniție concentrația bicarbonatului în secreția pancreatică bazală este egală cu cea plasmatică, iar concentrația enzimelor este doar de 1/10 din cea a răspunsului maximal al fazei cefalice, dovadă a existenței unui tonus vagal de repaus.

Alimentarea declanșează o secreție pancreatică puternică, împărțită clasic, similar celei gastrice, în 3 faze: cefalică, gastrică și intestinală. Aceste faze, a căror importanță relativă nu este precizată, au la bază mecanismele hormonale și nervoase descrise anterior.

### Faza cefalică

Faza cefalică este declanșată de aceiași excitanți condiționați și necondiționați care declanșează și se-

creția gastrică „de apetit” (vederea, mirosul, masticăția unei mîncări apetisante, deglutiția), iar experimental poate fi reprodusă prin „prînzul fictiv”, hipoglicemia insulinică sau prin 2-deoxiglucoză, stimularea vagală. Secreția pancreatică din faza cefalică debutează la 2—3 minute după ce a acționat excitantul condiționat sau necondiționat și are un conținut enzimatic foarte bogat, care îi conferă o importanță fiziologică deosebită.

Mecanismul fazei cefalice este predominant vagal, deoarece ea nu mai apare după vagotomie bilaterală sau atropinizare. Declanșată prin descărcarea de acetilcolină din terminațiile pancreatice ale nervilor vagi, faza cefalică este întreținută de descărcările de gastrină, produse de asemenea prin intermediul vagului. La rîndul său, gastrina stimulează secreția acinilor pancreatici, fie direct, fie prin activarea secreției acide a stomacului, care ajunsă în duoden provoacă descărcarea de secretină, intensificînd secreția de bicarbonat de către celulele ductale (fig. 125). La cîine faza cefalică este răspunzătoare pentru aproximativ 20% din secreția pancreatică postalimentară, dar la om importanța acestei faze nu a fost încă precizată.

### Faza gastrică

Faza gastrică, provocată de prezența alimentelor în stomac, este mediată de mecanisme care au acționat și în faza cefalică. Inițial intervin mecanisme reflexe vago-vagale, declanșate de distensia peretelui gastric, care influențează funcția secretorie pancreatică, atît direct, cît mai ales prin stimularea secreției de gastrină, hormon care deține rolul principal în această fază. Deoarece gastrina are structură chimică și ac-

țiune asemănătoare cu cele ale CCK, descărcarea masivă de gastrină, atunci când alimentele ajung în regiunea antrală, va produce o secreție pancreatică bogată în enzime.

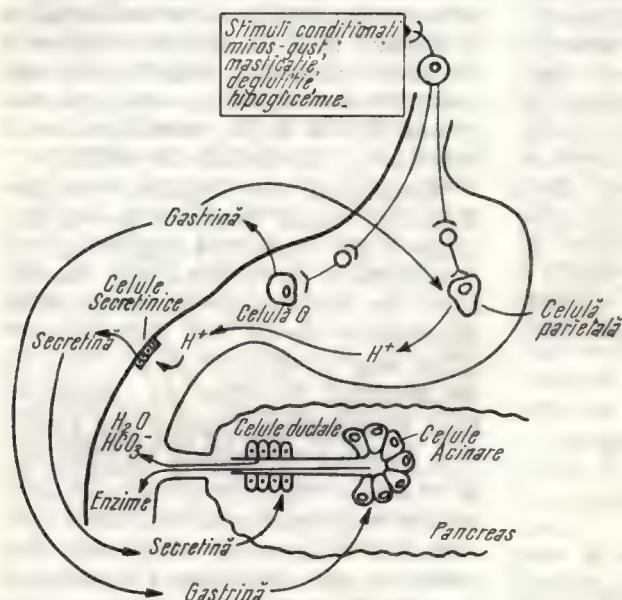


Fig. 125 — Schema mecanismelor fazei cefalice a secreției pancreatice (reprodusă după Johnson E. D., 1977).

### Faza intestinală

Faza intestinală începe odată cu ajungerea chimului gastric în duoden și se realizează prin acțiunea sinergică hormonală și colinergică, prima deținând rolul principal (fig. 126). Această fază, care realizează aproape 80% din răspunsul secretor postalimentar, este caracterizată prin secreția unui suc pancreatic perfect adecvat, prin mecanisme încă insuficient cunoscute, față de aciditatea chimului gastric și de influențele exercitate de constituenții rației asupra acidității gastrice. Astfel, la cîinele cu fistulă pancreatică administrarea de pîine, carne și lapte arată că pîinea, la fel ca și la stomac, pro-

duce cea mai abundentă secreție, carnea determină o secreție mai redusă, deoarece HCl este tamponat de substanțe din carne, ceea ce are

ca urmare diminuarea descărcărilor duodenale de secretină, iar laptele dă o secreție și mai redusă, mai ales datorită lipidelor pe care le conține și care stimulează secreția de secretină. Stimulii care provoacă descărcările hormonale sînt reprezentați de aciditatea gastrică, sub influența căreia se eliberează din celulele endocrine secretina care acționează asupra celulelor ducturilor stimulînd secreția de bicarbonat și apă, iar secreția componentei proteice (enzimatică) de către celulele acinoase se află sub controlul CCK, descărcată sub influența grăsimilor și a produșilor digestiei proteinelor. Prin-

tr-un mecanism încă insuficient precizat vagotomia diminuează profund răspunsul enzimatic.

În timpul unui răspuns secretor pancreatic normal numai bulbul și duodenul proximal sînt acidificate suficient și doar pe o scurtă perioadă de timp, de aceea s-a pus în discuție dacă un prînz obișnuit poate declanșa cantitățile de secretină necesare pentru a produce secreția corespunzătoare de apă și bicarbonați. Dacă pH-ul duodenal nu scade sub 5, răspunsul secretor pancreatic este de tip CCK (volum redus, cu conținut enzimatic bogat), iar scăderea pH ușor sub pragul de descărcare a secretinei (4,5) este urmată de o secreție pancreatică cu volum și conținut de bicarbonat maximale. Aceste constatări demon-



strează că efectele unor mici cantități de secretină sînt potențate de CCK. Dar și efectele CCK sînt potențate de secretină, fenilalanină (puternic stimulator al descărcărilor de CCK) infuzată în intestin singură determină un răspuns secretor redus, iar infuzată concomitent cu mici cantități de secretină injectate i.v. provoacă un răspuns secretor maximal. În condiții fiziologice volumul și secreția pancreatică de bicarbonat sînt deci rezultatul unor cantități crescute de CCK, care potențează efectul unor mici cantități de secretină descărcate din celulele duodenale sub influența acidității chimului.

CCK, principalul stimulent al secreției enzimatice pancreatice, se eliberează sub influența prezenței în primii 90 cm ai intestinului subțire a aminoacizilor (în special fenilalanină, metionină și valină), a unor peptide (tripeptide conținînd glicină și unele peptide cu cel puțin 4 aminoacizi) și a acizilor grași cu mai mult de 8 C (în special acizii lauric, palmitic, stearic și oleic). Secretina stimulează secreția enzimatică a pancreasului declanșată de CCK, după cum și CCK stimulează secreția hidrolitică declanșată de secretină.

### Sistarea secreției pancreatice

Sistarea secreției pancreatice este rezultatul atât al epuizării stimulilor declanșatori, odată cu terminarea evacuării stomacului, cît și al acțiunii unor mecanisme inhibitoare care acționează prin *feedback* nega-

tiv. Prezența unei fistule prin care se pierde suc pancreatic activează secreția exopancreatică, ca urmare a lipsei unor factori inhibitori, sau a unor factori stimulatori eliberați din

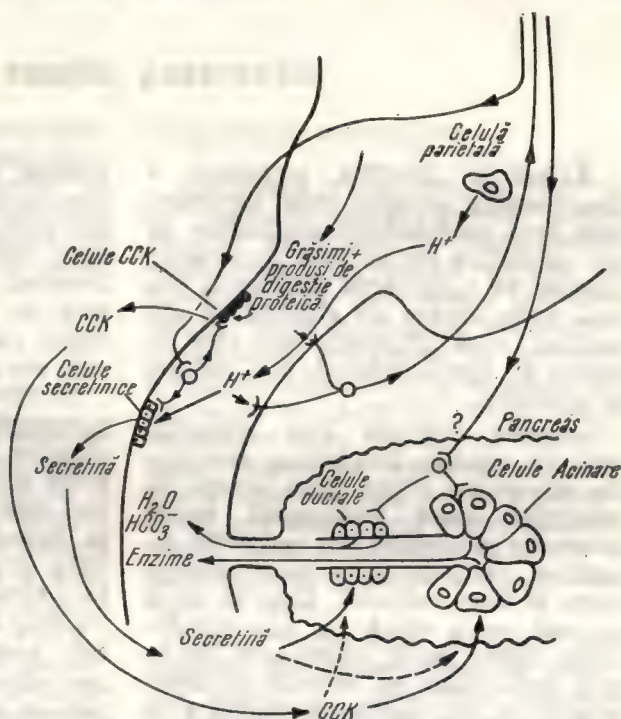


Fig. 126 — Schema mecanismelor fazei intestinale a secreției pancreatice (reprodusă după Johnson E. D., 1977).

mucoasa intestinală la contactul cu suc pancreatic sau cu anumiți produși rezultați sub acțiunea acestuia. Efectul inhibitor ar putea fi exercitat de proteazele din suc pancreatic (tripsină, chimotripsină), după cum reiese din constatarea că la pacienții cu pancreatită cronică, la care secreția enzimatică este redusă, concentrația plasmatică a CCK este crescută. Efectul inhibitor s-ar realiza atât pe cale hormonală (glucagon, enteroglucagon etc.), cît și pe calea unor reflexe avînd drept cale eferentă fibre simpatice.

## FIZIOPATOLOGIA FUNCȚIEI SECRETORII A PANCREASULUI EXOCRIN

Alterările funcției secretorii a pancreasului exocrin sînt caracterizate prin modificările cantitative și/sau calitative ale sucului pancreatic, urmate de tulburările mai mult sau mai puțin severe ale digestiei și absorbției, care afectează mai ales lipidele și, într-o măsură mai redusă, și protidele.

Lipidele ingerate sînt absorbite total în condiții fiziologice, cele 4—6 g eliminate zilnic prin scaun în condițiile unei alimentații mixte obișnuite provenind din secrețiile digestive, celulele intestinale descumate și flora colonică. Dacă la omul normal cu o dietă cu aproximativ 100 g lipide pe zi, eliminarea de lipide prin scaun nu trebuie să depășească 7% din cantitatea ingerată, la pacienții cu insuficiență exopancreatică severă aproximativ 2/3 din grăsimile ingerate nu pot fi absorbite și se elimină prin scaun, provocînd diaree cu steatoree (pierderi lipidice de peste 30 g/zi). La acești pacienți, în lichidul aspirat din jejun 75% din lipide se află sub formă de grăsimi neutre și 25% ca acizi grași, iar în scaun 30% din lipide se găsesc ca trigliceride și 70% au fost degradate în colon sub influența lipazelor bacteriene și fungice.

Digestia și absorbția protidelor suferă de asemenea la pacienții cu insuficiență pancreatică severă, dar mult mai puțin comparativ cu lipidele. Astfel, conținutul în N al scaunului, care la un om normal nu de-

pășește 2 g pe zi, în insuficiențele pancreatice severe este mai crescut, dar numai după ce s-a pierdut peste 90% din secreția de proteaze pancreatice. Rezultatele sînt însă falsificate de prezența proteazelor bacteriene, care au activități similare cu cele ale chimotripsinei.

În sfîrșit, pacienții cu insuficiență pancreatică severă au și tulburări în digestia amidonului, la cei care elimină prin scaun 12—50 g lipide zilnic rata de hidroliză a amidonului în lumenul jejunal fiind redusă cu 90%. Cu toate acestea, capacitatea lor totală de a utiliza amidonul nu este alterată, nu din cauza supleării amilazei pancreatice de către cea salivară, deoarece aceasta din urmă se află doar în cantități foarte mici în lumenul duodenal, ci pentru că în suc pancreatic se secretă obișnuit cantități foarte mari de amilază și 10% din enzima secretată poate hidroliza complet amidonul ingerat.

Rezerva morfofuncțională pancreatică este deci foarte mare și, ca urmare, numai leziunile sau rezecțiile pancreatice care scot din funcție 8—9/10 din masa parenchimatousă totală vor determina tulburări digestive și de absorbție. Cercetările efectuate au arătat că la pacienții la care a fost exirpat 75% din pancreas, concentrația lipazei în conținutul jejunal a fost de 70% din normal și steatoreea nu a fost observată chiar cu un regim bogat în lipide, în timp



ce la cei cu pancreatectomie de 95%, la care nu se putea demonstra prezența de țesut pancreatic funcțional, conținutul lipazei în jejun era doar de 1/10 din valoarea medie de la normali și, la o dietă cu 85—130 g

lipide zilnic, absorbeau între 60 și 90% din lipidele ingerate.

Insuficiența secretorie pancreatică poate fi consecința unor tulburări de secreție sau de excreție a sucului pancreatic.

## Tulburările secreției sucului pancreatic

Tulburările secreției sucului pancreatic sînt uneori consecința dereglării mecanismelor fiziologice de reglare (gastrectomii, vagotomii etc.) sau a scăderii masei parenchimului secretant (pancreatite acute și cronice, mucoviscidoză).

### Rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză

Rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză suprimă în cea mai mare parte secreția acidă a stomacului și prin aceasta descărcarea de secretină — hormonul răspunzător pentru secreția hidro-bicarbonată a pancreasului. Dar, prin faptul că alimentele nu mai stau în stomac pentru a fi parțial digerate, suferă și descărcarea de CCK — hormonul cu acțiune stimulantă asupra secreției enzimelor sucului pancreatic. În sfîrșit, antrectomia suprimă sursa de gastrină — hormon care, avînd o structură biochimică asemănătoare cu aceea a CCK, exercită și efecte pancreatostimulante, fiind răspunzător în mare parte de secreția pancreatică din faza gastrică. Suprimarea principalilor hormoni digestivi care controlează în condiții fiziologice secreția pancreasului va avea efecte negative asupra acestui proces și, ca urmare a insuficienței funcționale pancreatice, se vor instala tulburări de digestie și absorbție, în special lipidice, urmate de diaree cu steatoree, tulburări care dețin un rol principal în denutriția ce se instalează uneori după asemenea intervenții.

### Vagotomia tronculară

Vagotomia tronculară, cu toate că nu exercită efecte directe asupra funcției secretoare a pancreasului, diminuează la jumătate secreția de suc pancreatic prin efecte indirecte, printre care diminuarea sensibilității mucoasei intestinale la excitanții fiziologici alimentari și mai ales diminuarea descărcărilor de secretină, consecutiv hipo- sau anacidității gastrice. Vagotomia selectivă, care suprimă doar secreția acidă a stomacului, are efecte mai puțin semnificative asupra secreției exocrine a pancreasului, pe care o diminuează doar cu 30%.

Alteori tulburările secreției pancreatice sînt determinate de scăderea masei de parenchim secretor, consecutiv atrofiei și sclerozei acino-canaliculare, care pot avea două mecanisme de producere:

— autodigestia glandulară prin activarea anormală a enzimelor în pancreas, urmată de leziuni inflamatorii acute, cu necroză și hemoragii parenchimatoase (pancreatite acute), sau de leziuni inflamatorii subacute repetate, care determină distrugerea progresivă a parenchimului secretor și înlocuirea lui cu țesut de scleroză (pancreatitele cronice);

— insuficiența secretorie exocrină, în care atrofia cronică a glandei exocrine este consecința distrugerii acinare și a obstrucției canaliculare, autodigestia fiind absentă (mucoviscidoza sau fibroza chistică).

În ambele cazuri, ca urmare a diminuării cantitative a sucului pancreatic și a scăderii conținutului său enzimatic și în bicarbonat, se produc maldigestie, malabsorbție și malnutriție. În general, în aceste condiții insulele sînt mai puțin lezate, deși uneori se constată și deficiențe ale secreției insulinice.

## Pancreatita acută

Pancreatitele acute sînt inflamații acute necrotico-hemoragice sau edematoase ale pancreasului, care se manifestă pe plan clinic prin marea dramă a pancreasului, descrisă de Dieulafoy, iar anatomopatologic prin leziuni edematoase și/sau necrotico-hemoragice. În forma hemoragică pancreatitele acute amenință chiar viața și necesită instituirea unui tratament prompt și intensiv.

Frecvența bolii este evaluată la 56 de cazuri la un milion de locuitori, iar în țara noastră la 77 cazuri la un milion locuitori, raportul între femei și bărbați fiind de 3/2 (18). Deși pancreatita acută interesează toate vîrstele, frecvența cea mai mare la bărbați se observă între 30—40 de ani, iar la femei între 50—60 de ani. În literatură vîrsta medie este calculată la 55 de ani, iar riscul maxim al bolii la 50 de ani.

## Etiologia pancreatitei acute

Etiologia pancreatitei acute recunoaște drept factori majori litiaza biliară (40—45%) și etilismul cronic.

Repartizarea geografică a pancreatitei acute se suprapune cu cea a litiazei biliare, subliniind rolul etiologic al acesteia. În Europa litiaza biliară deține primul loc, în timp ce în America este pe locul secund, după etilism. Incidența pancreatitei acute este mai mare la bolnavii cu litiază coledociană (13%), decît la cei cu cal-

culi veziculari (3,6%) (56). Pe un lot de 1 450 pancreatite acute de cauză biliară, litiaza veziculară este semnalată în 72% din cazuri, litiaza coledociană în 20%, calculii inclavați în papilă în 2% și colecistita nelitiazică în 8% (39). Episodul acut pancreatic coincide adesea cu mobilizarea calculilor, aceștia fiind descoperiți în fecale. Litiaza biliară intervine în patogenia pancreatitei acute, atît prin factori toxici (calitatea bilei, toxinele bacteriene, sărurile biliare deconjugate etc.), cît și prin factori mecanici (distensia oddiană, trecerea unor mici calculi în ampula Vater favorizînd un reflux tranzitoriu etc.).

Rolul alcoolismului în producerea pancreatitei acute e de dificil de stabilit. Cercetările americane, sudafricane și australiene îl plasează pe primul loc, cu o frecvență de 70%. Pe un lot de 300 de cazuri verificate chirurgical, etilismul cronic a fost prezent în 20% din cazuri (33, 36). Alcoolul administrat acut stimulează secreția gastrică și astfel diminuează pH-ul duodenal, antrenînd creșterea secreției pancreatice pe cale secretinică; de asemenea, alcoolul determină hipertonie oddiană și creșterea trigliceridemie. Asocierea acestor factori ar putea explica producerea unei pancreatite acute, dar, pînă în prezent, nu s-a putut demonstra că intoxicația alcoolică acută ar putea fi responsabilă de determinarea unei pancreatite acute la un individ sănătos.

Dintre factorii etiologici de importanță mai minoră menționăm, în primul rînd, intervențiile chirurgicale, care răspund de 6% din totalitatea pancreatitelor acute. Riscul cel mai mare revine intervențiilor chirurgicale pe pancreas, căi biliare sau stomac. În determinarea pancreatitei postoperatorii se acordă rolul major traumatizării directe a



pancreasului sau/și papilei sau alterării vascularizației pancreatice. Mai dificil de explicat sînt pancreatitele acute survenite după intervenții chirurgicale extradigestive: tiroidectomie, intervenții pe prostată și vezica urinară, mastoidectomie, suprarenalectomie, transplant de rinichi, aortografie translombară, precum și după fracturi craniene, fracturi ale membrilor, electrocutare etc. Aceste circumstanțe etiologice atît de variate, situate la distanță de pancreas, acționează probabil pe cale neuroreflexă.

Traumatismele abdominale, mai ales cele nepenetrante, sînt cauza a 1—2% din pancreatitele acute. Hiperparatiroidismul, probabil prin intermediul hipercalcemiei, se poate complica cu pancreatită acută în 6—7% din cazuri. Obstrucția neoplazică sau parazitară a canalelor pancreatice este și ea incriminată în determinarea pancreatitei acute, pe un lot de 246 cancere primitive de pancreas și 9 ampulome pancreatita acută fiind observată în 11% din cazuri. O malformație congenitală — pancreasul divizat — expune și ea la pancreatită acută, datorită faptului că segmentul cel mai voluminos al pancreasului, respectiv segmentul dorsal, este drenat prin canalul accesoriu, avînd calibrul disproporționat de mic față de volumul glandei pe care o deservește. Pe un lot de 33 de cazuri de pancreas divizat, diagnosticat prin endoscopie, pancreatita acută a fost observată în 14 cazuri. Rolul patologiei duodenale în declanșarea pancreatitei acute nu este bine demonstrat. În cateterizarea endoscopică a papilei, pancreatita acută a fost observată în 1,3% din cazuri, riscurile crescînd atunci cînd la cateterizarea papilei se adaugă opacifierea pancreasului.

Examenul necropsic în pancreatita acută evidențiază adesea leziuni vasculare, de aceea se admite că o

parte din pancreatitele idiopatice se datorează acestei cauze. Lucrări experimentale au demonstrat rolul leziunilor vasculare în determinarea pancreatitei acute, iar pancreatitele localizate pot apare în orice formă de vasculită care obstruează fluxul sanguin (periarterita nodoasă, lupusul eritematos sistemic, boala Behçet, purpura trombotică trombocitopenică).

Rolul factorilor infecțioși (febră tifoidă, scarlatină, meningită, viroze) nu poate fi contestat, dar responsabilitatea agenților virali (oreion, coxsackie B, virusurile Echo) este mai bine dovedită. Efectuîndu-se investigații virusologice la 91 bolnavi cu pancreatită acută, s-a descoperit prezența unei infecții enterovirale în 18 cazuri (19,5%). În acest studiu s-au identificat următoarele tipuri de tulpini de virus: coxsackie B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, ECHO-6-11-12-30 (19). Veninurile de șerpi și de scorpioni sînt capabile să reproducă experimental pancreatita acută, asemenea cazuri fiind observate și în clinica umană. Veninul scorpionului *Tityus Trinitatis* crește concentrația enzimatică a sucului pancreatic și declanșează contracții ale sfîcterului Oddi.

Medicamentele susceptibile să declanșeze pancreatită acută sînt multiple, dintre ele se menționează: cortizonicele, estrogenii, diureticele tiazidice, paracetamolul, meprobamatul, heroína, contraceptivele, izoniazida, tiouracilul, anticoagulantele de sinteză, dezoxicorticosteronul, imunosupresoarele etc. Leziunile inflamatorii pancreatice în curele prelungite de cortizon ar putea să atingă 25%, iar durerile abdominale din timpul corticoterapiei s-ar datora de cele mai multe ori pancreatitei edematoase, a cărei instalare ar fi favorizată de modificarea bruscă a posologiei.

Dintre factorii etiologici incerți se menționează: sarcina, diabetul, ul-

# TABELUL XVI

## CAUZELE PANCREATITEI ACUTE (REPRODUS DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Calculoză biliară cu sau fără calculi în canalul comun  
 Traumatisme penetrante sau nu  
 Status postoperator  
 Ulcer peptic penetrant în pancreas  
 Hiperlipoproteinemie tip 1 sau 5  
 Hipercalcemie, în special hiperparatiroidism  
 Ereditar, cu sau fără aminoacidurie  
 Droguri  
 Parotidită epidemică, hepatită infecțioasă  
 Virus Coxsackie B  
 Mycoplasma pneumoniae  
 Embolism ateromatos  
 Vasculită (lupus sistemic, periarterită nodosă)  
 Purpura trombotică trombocitopenică  
 Boala Behçet  
 Tumori primare  
 Tumori metastatice  
 Ascaridioză a arborelui biliar  
 Mușcături de scorpion  
 Hipotermie  
 Idiopatică

cerul gastro-duodenal, metropatiile, hipotermia, tumorile primitive și metastazele pancreatice, obstrucția canalelor mari prin ascarizi etc.

În tabelul XVI sînt prezentate cauzele principale ale pancreatitei acute, aproximativ în ordinea frecvenței lor (reprodus după Snodgrass P.J., 1979).

## Patogenia pancreatitei acute

Patogenia pancreatitei acute recunoaște drept factor central extravazarea sucului pancreatic și activarea enzimelor proteolitice și lipolitice, ca rezultat al intervenției unor agresiuni diverse (canaliculă, vasculară, alergică, nervoasă, infecțioasă, traumatică) (fig. 127). La extravazarea sucului pancreatic participă două mecanisme: unul care acționează dinăuntru în afară, prin creșterea permeabilității acinilor sau prin ru-

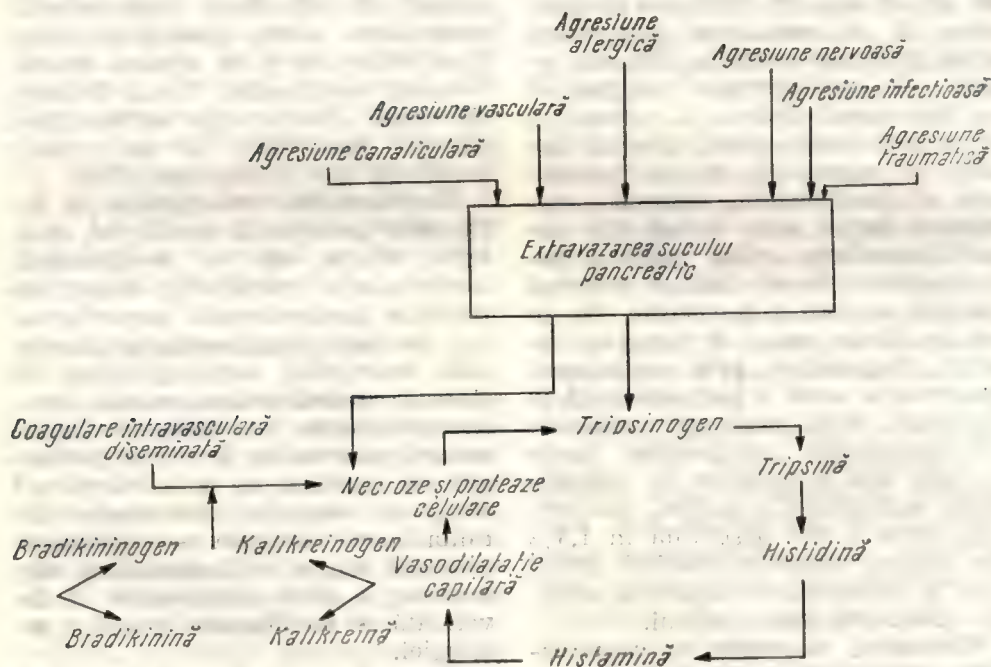


Fig. 127 — Schema patogeniei pancreatitei acute.



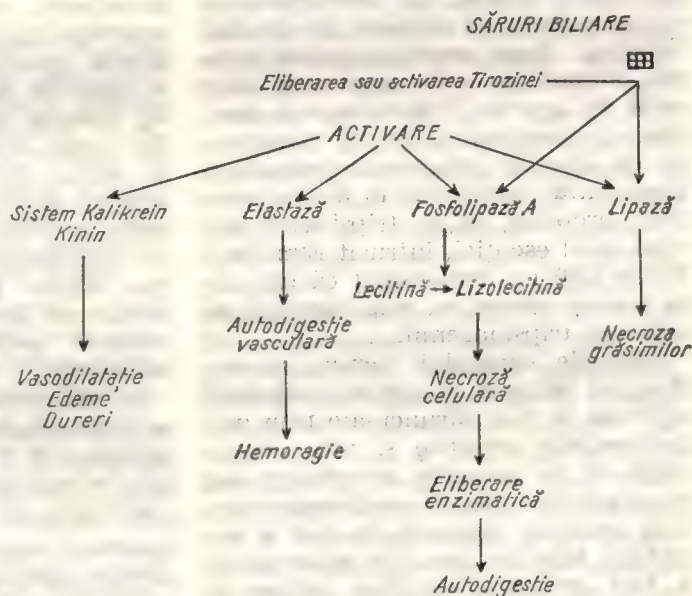
perea canalelor excretore sublobulare și celălalt care intervine din afară înăuntru, prin reflexe neurocapilare, determinând ischemie și necroză.

Leziunea inițială ar fi localizată la nivelul epiteliului canalicular, astfel secreția enzimatică, ajungând în țesutul interstițial între celulele de înveliș, produce o inflamație fără necroză — pancreatita edematoasă. Ulterior, enzimele produc ruptura barierei acinovasculare, urmată de necroză celulară hemoragică — pancreatita hemoragică. Perturbările vasomotorii sînt întreținute și exacerbate de activarea sistemelor kalikreino-gen-kalikreină și bradikininogen-bradikinină. Aceleași mecanisme intervin și în determinarea coagulării intravasculare diseminate, care în-

Eliberarea și/sau activarea tripsinei contribuie la activarea elastazei, fosfolipazei și a lipazei. Elastaza este o enzimă proteolitică puternică, care degradează fibrina, insulina și alte proteine și este singura enzimă care hidrolizează elastina din tunică medie a peretelui vascular, favorizînd hemoragiile. În activarea fosfolipazei A și a lipazei, pe lângă tripsină, mai intervin sărurile biliare. Fosfolipaza A mediază transformarea lecitinei în lizolecitină, iar acesta din urmă determină necroza membranelor celulare.

Importanța patogenetică a lizolecitinei pare a fi demonstrată de faptul că pancreasul uman normal conține doar urme de lizolecitină, în timp ce în pancreatita acută se găsește lizolecitină liberă în mari con-

Fig 128 — Schema mecanismelor autodigestiei pancreatice.



cheie cercul vicios, agravînd leziunile ischemico-necrotice. Această coagulare poate traduce o hipercoagulabilitate reală, o hipocoagulabilitate cu hipercoagulabilitate reziduală sau o hipocoagulabilitate însoțită de fibrinoliză.

centrații. Celulele acinoase distruse eliberează noi enzime, încheind cercul vicios al autodigestiei (fig. 128).

Rolul agresiunii canaliculare a fost demonstrat pe plan experimental prin injectarea substanțelor străine în canalul Wirsung și prin reprodu-

cerea unor procedee care favorizează refluxul biliar sau al sucului duodenal în canalele pancreatice. Dintre numeroasele modele de anastomoză bilio-pancreatică propuse nu au reușit să reproducă pancreatita acută decât varianta Stein și Powers (78), procedeu prin care se realizează o hiperpresiune biliară sub acțiunea morfinei. În mod normal regimul presional în sistemul biliar este mai redus decât în sistemul pancreatic, această diferență, cel puțin în condiții normale, împiedicând refluxul bilio-pancreatic. În caz de obstacol la nivelul ampulei bilio-pancreatice, Elliot (31), sugerează că într-un prim timp suc pancreatic refluează în arborile biliar, determinând colecistita de origine pancreatică (44), pentru ca ulterior, pe măsură ce presiunea biliară crește, bila amestecată cu suc pancreatic să reflueze în canalul Wirsung. Acest amestec conține enzime proteolitice activate și este deosebit de agresiv. Injectarea sub presiune a amestecului de suc pancreatic în canalul pancreatic reproduce pancreatita acută, dar în aceste condiții, probabil, că nu tripsinei îi revine rolul esențial, întrucât Elmslie și White (39) au demonstrat că bila de la aceeași specie nu este capabilă să activeze tripsinogenul.

Miturile canalului comun, al refluxului biliar și al acțiunii tripsinei activate au fost zdruncinate prin experimentele amintite și prin observația că în canalele excretoare ale pancreasului normal se găsește tripsină activată. Acțiunea nocivă a injectării bilei în canalele pancreatice a fost atribuită sărurilor biliare și agresiunii mecanice, reprezentată de ruptura și distensia canaliculară.

Sucul duodenal exercită o intensă acțiune de activare a enzimelor pancreatice: o picătură de suc duodenal este suficientă pentru a activa tripsinogenul conținut în 20 ml de suc pancreatic.

Pe plan experimental, injectarea de suc duodenal în canalul Wirsung și apoi ligaturarea acestuia determină pancreatită acută, deoarece suc duodenal complet conține enterokinază, lizolecitină, enzime activate și săruri biliare, prin care poate declanșa autodigestia pancreatică. Modelul ansei duodenale oarbe produce în 3—5 zile pancreatită acută, care poate fi prevenită prin ligaturarea canalelor pancreatice, sau prin instalarea de antibiotice în ansa duodenală. Alimentația după un post prelungit, precum și ingestia de alcool, măresc presiunea duodenală, favorizând astfel refluxul duodeno-pancreatic.

Sucul pancreatic extravazat difuzează prin intermediul țesutului conjunctiv. Tripsina hidrolizează mucoproteinele, rupând legătura dintre acestea și collagen și, în vederea menținerii izotoniei, este atrasă apă și se produce edem. Hialuronatul astfel hidratat devine gelatinos, în cele din urmă dispersându-se în lichidul de edem. Adăugarea de sînge unui amestec de hialuronat și tripsină grăbește *in vitro* procesul de dispersiune, reproducînd situația din pancreatita acută. Prin hidratare țesutul conjunctiv devine mai permeabil, favorizînd astfel difuziunea sucului pancreatic.

În difuziunea sucului pancreatic se diferențiază 5 etape: 1. faza intrapancreatică; 2. faza de difuziune tisulară; 3. trecerea enzimelor în circulația sanguină și limfatică; 4. stadiul toxemiei enzimatice și 5. încetarea acțiunii patologice a enzimelor. Sucul pancreatic care a invadat spațiile periacinoase are 4 căi de ieșire: canalul excretor, calea sanguină, calea limfatică și mezourile sau spațiile lacunare peripancreatice. Calea canaliculară este impracticabilă din cauza stenozelor și a efracțiilor sub- și intralobulare, de aceea parte din en-



zime se vor resorbi atît pe cale venoasă cît și pe cale limfatică.

Sucul pancreatic se poate colecta și în interiorul pancreasului sub forma lacurilor interacinoase sau al bulelor gelatinoase subcapsulare. Apoi, ca urmare a digestiei proteolitice sau a efracției, capsula se rupe și, consecutiv, se scurge în afara glandei suc pancreatic, sînge și resturi necrotice, care invadează cavitatea peritoneală.

Sucul pancreatic ajuns în spațiul retroperitoneal descinde în loja renală, provocînd o steatonecroză hemoragică a straturilor de grăsime, atacînd rinichii și suprarenala. Suprarenala este de regulă lezată în pancreatita acută, leziunile observate putînd merge de la edemul congestiv pînă la necroza hemoragică a glandei. Atingerea renală a fost observată în pînă la 50% din cazurile de pancreatită acută.

Continuîndu-și difuziunea în spațiul retroperitoneal, sucul pancreatic invadează toate formațiunile acestuia: fibre nervoase simpatice, vase, uretere, coborînd pînă în fundul de sac Douglas. Sucul pancreatic ajunge și în fosele iliace, mai ales în dreapta, unde provoacă dureri asemănătoare celor din apendicita acută.

Din spațiul retroperitoneal sucul pancreatic poate să invadeze și toracele, prin hiatusurile diafragmatice și să difuzeze în mediastinul posterior, în cele din urmă și în cel anterior, provocînd pericardită și/sau miocardită, pleurezie hemoragică și/sau microinfarcte la baza plămînului.

Din spațiul retroperitoneal sucul pancreatic, prin intermediul mezourilor cu inserție posterioară, invadează viscerele abdominale. Se insinuează prin mezocolonul transvers, a cărei rădăcină traversează fața anterioară a pancreasului, și invadează direct colonul transvers, al cărui perete se îngroașă prin edem conges-

tiv, se dilată paralic și poate să ajungă la necroză. De-a lungul epiploonului gastro-hepatic, sucul pancreatic ajunge la ficat, unde produce focare congestive hemoragice, plăci de steatonecroză și leziuni de periangiocolită. Tubul digestiv este interesat în întregime, cel mai afectat fiind duodenul, datorită contactului său intim cu pancreasul. Mucoasa duodenală prezintă adesea plăci de edem hemoragic, sufuziuni sanguine și uneori ulceratii, responsabile de hemoragii și perforatii. Ampula Vater este și ea afectată prin acelaș proces edematos-congestiv.

Creșterea permeabilității capilare explică extravazarea plasmei, care, împreună cu hematumul retroperitoneal, sînt responsabile de reducerea volemiei și producerea stării de șoc.

Leziunile pancreatice preexistente (crize mici de pancreatită acută edematoasă, sau leziuni minime de pancreatită cronică) constituie condiții favorizante pentru producerea pancreatitei acute (24, 21). Factorii declanșatori ai dramei pancreatice sînt reprezentați de excese alimentare și alcoolice, factori iritanți ai fibrelor simpatice și traumatisme locale.

Pe lîngă extravazarea sucului pancreatic, activarea enzimatică și difuziunea sucului pancreatic, un alt factor patogenetic esențial este reprezentat de toxemia enzimatică. Aceasta este demonstrată de nivelul crescut al enzimelor în sînge, de larga difuziune a leziunilor în toate țesuturile și viscerele, de identitatea morfologică dintre leziunile pancreatice și extrapancreatice și de localizarea leziunilor necrotico-hemoragice în vecinătatea vaselor. La nivelul creierului se întîlnesc aceleași leziuni, caracterizate prin edem, degenerescență mielinică, peteșii, focare hemoragice și malacice, focare de necroză în substanța albă (40). Encefalopatia pancreatică explică în mare parte tulburările neuropsihice



care însoțesc adesea evoluția pancreatitei acute.

Remisiunea pancreatitei acute este explicată de sistarea difuziunii sucului pancreatic, dispariția enzimelor și a toxemiei enzimatice. Oprirea difuziunii sucului pancreatic este urmarea reducerii secreției acinoase și a acțiunii inhibitorilor enzimatici. Celulele acinoase necrozate sau defectuos irigate își diminuează secreția și, în cele din urmă, „focarul enzimatic” se stinge prin lipsă de combustibil.

### **Evoluția clinico-biologică a pancreatitei acute**

Debutul afecțiunii se face de regulă în plină sănătate, adesea după o masă bogată și abuz de alcool, printr-o durere epigastrică violentă, care poate declanșa o veritabilă stare de prostrăție. Bolnavul este agitat, anxios, cu facies congestionat și buze livide. Crizele survin de obicei la obezi sau la vechii biliari, după o colică biliară recentă sau după un episod angiocolitic (20). Tabloul clinic al pancreatitei acute are o evoluție dramatică și progresivă timp de 12—72 ore, declinul apărând după 7—8 zile. Durerea din etajul superior al abdomenului se instalează brutal și atinge repede intensitatea maximă, devenind insuportabilă și rebelă la antalgicele obișnuite. De obicei durerea are o evoluție continuă, în platou, dar în 40% din cazuri îmbracă aspectul de colică intermitentă. Bolnavul încearcă să-și calmeze durerile prin poziții antalgice. Rare ori durerea cedează înainte de 12—40 ore. Vărsăturile alimentare incoercibile, grețurile, eructațiile, sughițul, supărațoare și de asemenea rebele la tratament, sînt alte manifestări ale pancreatitei acute. Vărsăturile antrenează pierderi mari de lichide și electroliți, care agravează starea de șoc și, nu numai că nu cal-

mează durerea, dar chiar o exacerbează. La bolnavii examinați la 2—3 zile după debutul episodului acut, tabloul clinic este dominat de vărsături și distensia abdominală, care nu se însoțește de dispariția matității hepatice.

În cazuri severe frecvent se instalează după debut o insuficiență circulatorie acută, care evoluează rapid spre starea de șoc, manifestată prin prostrăție sau agitație, extremități reci, colaps algid, transpirații reci și cleioase, puls mic și frecvent, hipotensiune arterială. Șocul este agravat de exemia plasmatică, dezechilibrul hidro-electrolitic, toxemia enzimatică și iritația nervoasă.

Semnele de laborator cele mai prețioase pentru recunoașterea pancreatitei acute constau în: creșterea concentrației enzimelor pancreatice în sînge, urină și revărsate, hiperleucocitoză și hipocalcemie.

Creșterea amilazei serice este precoce și depășește de 3—5 ori valorile normale, în general cu concentrații mai mari de 750 U. Somogyi. Dacă valorile amilazei serice depășesc de peste 10 ori valorile normale, diagnosticul cel mai probabil este pancreatită acută. Creșterile moderate ale amilazemiei trebuie diferențiate de cauzele extrapancreatice ale acestora: ulcer perforat, ocluzie intestinală, colecistită acută, sarcină tubară ruptă, traumatisme abdominale, parotidită acută, hepatită acută și cronică, administrarea unor droguri (morfină, clorotiazidă, simpaticomimetice), cancer bronhopulmonar, macroamilazemia. Creșterea amilazemiei este tranzitorie, după 3 zile valorile ei revenind la normal. Persistența acesteia peste 10 zile semnifică fie evoluția procesului pancreatic, fie instalarea unei complicații. Amilazuria este de 1,7—3,3 ori mai mare decît amilazemia și revine mai încet la normal, prelungindu-și astfel utilitatea diagnostică. Clearance-ul uri-



nar al amilazei este crescut, datorită alterării transferului renal al enzimei la nivel glomerular sau tubular. În mod normal, *clearance*-ul amilazei pancreatice este  $3 \pm 0,4\%$ , al amilazei salivare  $0,51 \pm 0,06\%$ . În pancreatita acută sînt crescute *clearance*-urile ambelor amilaze.

Dozarea lipazei în sînge este mai valoroasă decît a amilazei, pentru că are specificitate mai mare de organ și valorile ei crescute se mențin timp mai îndelungat (aproximativ două săptămîni).

Sindromul de citoliză pancreatică este evidențiat prin creșterea în sînge a enzimelor pancreatice intracelulare (leucinaminopeptidaza, dezoxiribonucleaza, exopeptidaza argininei, transaminaza piruvică, 1-fructofosfoaldolaza, fosfohexoizomeraza, dehidrogenaza glutamică).

Numărul leucocitelor crește în jur de 10 000 în primele ore ale bolii și revine la normal odată cu remisiunea inflamației acute. Scăderea calcemiei sub  $8,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ , apare după 2—3 zile de la debut, exprimînd cel mai fidel gradul de extindere a necrozelor. Se mai înregistrează creșteri ale glicemiei și modificări electrolitice. Hipocalcemia (sub  $8,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ), prezentă a doua sau a treia zi, exprimă întinderea necrozei.

După o evoluție progresivă de 12—72 ore, simptomatologia retrocedează lent în 7—8 zile. Apariția unor complicații (pseudochist, abces pancreatic, obstrucție duodenală prin ileus, ulceratii gastro-duodenale și insuficiență respiratorie), prelungirea procesului în forma subacută sau apariția unei recidive fac ca manifestările clinice grave și anomaliile enzimatice să dureze peste 72 de ore. Prognosticul este foarte sever în forma hemoragică, mortalitatea variabilă între 3 și 50% depinzînd de vîrstă, obezitate, antecedentele patologice ale bolnavului, diabetul zaharat preexistent, instalarea unor com-

plicații etc. În primele două săptămîni de evoluție cauza principală a morții este șocul ireversibil, iar mai tîrziu cauzele letale sînt tulburările hidro-electrolitice, deteriorarea nutriției pacientului și complicațiile. După diminuarea necrozei, parenchimul pancreatic restant are o valoare funcțională normală și, ca urmare, secreția exocrină a pancreasului va fi normală sau doar ușor diminuată.

## Pancreatita cronică

Pancreatitele cronice se caracterizează printr-o scleroză interstițială a pancreasului cu caracter permanent, rezultînd prin succedarea de episoade acute sau subacute de digestie enzimatică a țesutului pancreatic, căreia îi corespund grade variate de insuficiență pancreatică. Conceptul de pancreatită cronică ar fi ușor de înțeles prin prisma cronicizării pancreatitei acute, dar majoritatea cazurilor de pancreatită cronică nu recunosc un episod acut în antecedente, iar unele dintre pancreatitele acute se vindecă prin *restitutio ad integrum*. De altfel Sarles și colab. au arătat că vîrsta medie la care apare pancreatita acută este de 50,7 ani, în timp ce vîrsta medie a pancreatitei cronice este 37,7 ani, deci, cu 13 ani mai devreme. Cu toate acestea, noi am arătat că pancreatita acută se poate vindeca cu sechele cicatriceale, inclusiv stricturi canaliculare, care pot favoriza dezvoltarea pancreatitei cronice.

## Etiologia pancreației cronice

Etiologia pancreatitei cronice este foarte complexă și încă incomplet elucidată. Afecțiunea interesează mai frecvent sexul masculin, îndeosebi între 40—60 ani. Predominanța masculină este foarte mare în Franța (93%) și în țara noastră (90%), pen-



tru ca în India să fie mai scăzută. Vîrsta de debut este apreciată de către Sarles și colab. la 37,7 ani, iar de către Howard și Jordan la 33 de ani. În țara noastră vîrsta medie pentru sexul masculin este de  $45,42 \pm 4,46$  ani, iar pentru cel feminin  $38 \pm 4,28$  ani (19).

Distribuția geografică a afecțiunii sugerează intervenția a doi factori etiologici majori: etilismul și malnutriția. În Europa, unde malnutriția nu este cunoscută, în țările cu consum moderat de alcool (Germania, Danemarca, Cehoslovacia, Suedia), pancreatita cronică este rar întâlnită. În schimb, în țările cu consum crescut de alcool (Franța, Elveția, Spania) boala este mult mai frecventă. Incidența bolii la necropsie a fost evaluată la 0,43% în Franța, 0,40% în Brazilia. În țara noastră statisticile clinice o înregistrează în 0,94% din cazuri, iar o statistică necropsică de spital în 5% din cazuri, demonstrîndu-i o penetranță importantă. Frecvența cea mai mare în lume a pancreatitei cronice (5—47% din bolnavii spitalizați) este înregistrată în India, în statul Kerala, unde etilismul fiind necunoscut, boala este atribuită carenței proteice alimentare (rația proteică zilnică este sub 35 g) (19).

Etilismul reprezintă cauza majoră a pancreatitei cronice (14,4—69,1% din cazuri), în țara noastră, singur sau asociat, răspunzînd de 64% din cazuri. Howard și Jordan apreciază că leziunile pancreatice survin după 9 ani de impregnare alcoolică, calcificările pancreatice și diabetul zaharat după 15 ani, steatozele după 17 ani, iar exitusul după 20 de ani.

Durata impregnării cu alcool este evaluată de Sarles la  $18 \pm 1$  ani pentru sexul masculin și la  $11 \pm 3$  ani pentru sexul feminin, iar de către noi (19) pentru ambele sexe la peste 8 ani. Sensibilitatea mai mare a sexului feminin explică vîrsta mai tină la

care apare pancreatita cronică la femeie. Cantitatea de alcool consumată pe zi, exprimată în alcool absolut, este apreciată de noi la  $179 \pm 80$  g. Sarles calculează cantitatea de vin la 1 166 ml pentru sexul masculin și la 696 ml pentru sexul feminin. S-au remarcat mari diferențe de susceptibilitate la alcool, unii oameni fac pancreatite după 50 g/zi, iar alții nu o fac, deși ingeră zilnic 300 g alcool. La cîine leziunile de pancreatită cronică încep să se constituie după 6 săptămîni și sînt bine exprimate după doi ani de administrare, prin gastrostomă, a 6 g de alcool/Kg corp/zi de 5 ori pe săptămînă, iar la șoarece după ingerarea *ad libitum* de alcool 20%, alcoolul produce leziuni pancreatice cu formare de dopuri proteice. Se presupune că alcoolismul cronic ar putea determina o hipersecreție de suc pancreatic foarte bogat în proteine, ca urmare a modificării sensibilității celulelor acinoase la stimulii lor fiziologici.

Malnutriția este incriminată în etiologia pancreatitei cronice în țările slab dezvoltate (Africa Centrală, unele țări din Asia și America de Sud). Forma cea mai tipică de pancreatită nutrițională este pancreatita trofopatică din Kwashiorkor, datorită carenței alimentare de proteine. Dieta săracă în proteine, dar bogată în glucide și grăsimi, duce la pauperizarea capitalului proteic al celulelor acinoase, la atrofii ale acinilor și la apariția de infiltrate celulare și apoi la înlocuirea celulelor acinoase distruse prin țesut fibros. La animal carența globală de proteine sau aminoacizi esențiali duce la atrofia acinilor pancreatici, fără episoade de autodigestie. Leziunile pancreatice alterează secreția exocrină, care este săracă în apă, bicarbonați și enzime (excepție făcînd amilaza). Deci, Kwashiorkor este mai degrabă o cauză de atrofie cronică a pancreasului decît de pancreatită cronică.



Aglomerarea familială a pancreatitelor cronice evocă unii factori ereditari. În acelaș sens pledează frecvența mai mare a grupei sanguine 0 (I), prezența aminoaciduriei, nivelul crescut al activității plasmatice de fixare a tripsinei, pozitivitatea testului sudorii, similar bolnavilor cu mucoviscidoză. Cercetarea comparativă a antigenelor de histocompatibilitate a demonstrat predominanța tipurilor B W-40 și HLA-1, mai ales în pancreatita cronică fără calcifieri și mai puțin în forma calcifiantă. Forma calcifiantă a pancreatitei cronice, după Sarles ar fi mai ales apanajul etilismului.

Alți factori etiologici sînt: hiperparatiroidismul, hiperlipoproteinemie (mai ales de tip 2, 4, 5), hepatopatia cronică, ulcerul gastro-duodenal, hemocromatoza, arterita mezențerică, parotidita epidemică, litiaza biliară. În hiperparatiroidism mutațiile de calciu explică formarea calculilor pancreatici, care vor obstrua sistemul canalicular. În hiperlipoproteinemiei creșterea concentrației proteinelor în suc pancreatic, favorizează precipitarea acestora sub forma dopurilor proteice. În țara noastră, după etilism, în etiologia pancreatitei cronice intervin hepatopatiile cronice în stadiile avansate (ciroză, hepatită cronică activă, steatofibroză), singure sau asociate cu etilismul, în proporție de 54% din cazuri, urmate de hiperlipoproteinemiei (34% din cazuri) și de ulcerul gastro-duodenal (10% din cazuri) (19).

### Patogenia pancreatitei cronice

Patogenia pancreatitei cronice se desfășoară în 3 etape:

1. Elaborarea unui suc pancreatic anormal.

2. Formarea unor precipitate proteice intracaniculare, reversibile.

3. Formarea obstacolului ireversibil.

În mod normal, suc pancreatic are o concentrație în albumină de 1,26 g/100 ml și în imunoglobulină G de 0,23 g/100 ml. Bolnavii cu pancreatită cronică elaborează un suc pancreatic bogat în proteine: albumină 8,16 g/100 ml și IgG 2,84 g/100 ml. Administrarea de alcool la indivizii neobișnuiți cu acest toxic inhibează secreția pancreatică pe cale vaginală, la etilici dimpotrivă stimulează secreția pancreatică și mărește concentrația sucului în proteine. Proteinele conținute în exces în suc pancreatic patologic sînt proteine secretoare, care manifestă o mare afinitate pentru ionii de calciu. Solubilizarea acestor proteine ar fi inhibată de bicarbonați și favorizată de citrați. În suc pancreatic al acestor bolnavi se menționează în 75% din cazuri prezența lactoferinei, proteină secretată în mod normal de către glanda mamară. Deși rolul ei nu este încă lămurit, s-a dovedit că se leagă de proteinele acide, formînd precipitate care pot bloca ducturile pancreatice. Concentrația bogată în proteine a sucului pancreatic patologic favorizează precipitarea dopurilor proteice, care avînd afinitate crescută pentru ionii de calciu, atrag calciul și se transformă în calculi. Aceștia denuadează endoteliul canalicular și, printr-un proces de iritare cronică, stimulează elaborarea în exces a fibrelor colagene, realizînd o fibroză interstițială, care va completa stenoza canaliculară. Crizele acute din evoluția pancreatitei cronice sînt explicate prin conflictul dintre secreția pancreatică abundentă și obstacolul canalicular, care are drept rezultat creșterea presiunii și distensia sistemului canalicular. În patogenia pancreatitei cronice se mai incriminează un mecanism imunologic, demonstrat



de către Murray și Thal, prin evidențierea anticorpilor antipancreatici la 32 din 36 de cazuri de pancreatită cronică. Leziunile pancreatice sînt parcelare și cu localizare lobulară. În primele stadii ale pancreatitei cronice microscopia electronică evidențiază o fază hipersecretorie a celulelor acinoase, ulterior, apar dopurile proteice în interiorul canaliculilor. Stenozele canaliculare duc la izolarea progresivă a unor teritorii din pancreasul exocrin, care nu mai sînt drenate. Apoi, o parte din acini sînt distruși și înlocuiți de țesut fibros, iar alții se dilată formînd chisturi.

Examenale microscopice evidențiază acinii atrofici sau chistici, deasupra unei leziuni canaliculare și a unui dop proteic care obstruează lumenul. Pancreasul se sclerozează progresiv, ca urmare a reacției inflamatorii edematoase sau a necrozei hemoragice care urmează episoadelor de digestie enzimatică. Cu timpul scleroza atinge teritoriul suficient de întinse ca să determine o insuficiență secretorie exocrină cu grave consecințe pentru procesele de digestie și absorbție.

### **Evoluția clinico-biologică a pancreatitei cronice**

Tabloul clinic al pancreatitei cronice este caracterizat prin durere în etajul superior al abdomenului, prezentă în 93% din cazuri, scădere ponderală marcată și rapidă, variate tulburări dispeptice și sindrom neurasteniform. Sediul și iradierea durerii sînt influențate de topografia procesului inflamator. Pe un fond de durere permanentă apar crize de scurtă durată (2—3 zile), cu oarecare periodicitate. Intervalele libere dintre crize pot să se scurteze progresiv, pînă ce durerea devine permanentă, sau din contră crizele diminuează în intensi-

tate, pe măsură ce se instalează fibroza pancreatică. Pentru calmarea durerii bolnavii recurg la poziții antalgice, la abuz de analgezice, pînădindu-i pericolul intoxicației. Scăderea ponderală se datorează dietei de teamă și maldigestiei, secundară insuficienței exopancreatice. Curba ponderală urmărește evoluția bolii, descrescînd paralel cu frecvența crizelor, înregistrînd ameliorări în perioadele de acalmie. Pierderea ponderală se cifrează în medie la 10—15 kg în 1 pînă la 2 ani. Dintre manifestările dispeptice, cea mai sugestivă este diareea cu grăsimi, cu creatoree și lenterie. Diareea apare tardiv în evoluția unei pancreatite cronice, astfel încît diagnosticul nu poate fi condiționat de această tulburare.

Funcția exopancreatică va fi investigată prin teste evocatoare și de provocare. Se efectuează testul cu secretină-pancreozimină (ceruleină), studiul digestiei în scaun, dozarea grăsimilor în scaun, testul cu acid paraaminobenzoic și testele cu grăsimi marcate. Testul la secretină-pancreozimină (ceruleină) evidențiază reducerea volumului sucului pancreatic, scăderea concentrației de bicarbonați sub 90 mEq/l, iar în stadiile mai avansate sub 60 mEq/l și în formele severe reducerea concentrației de enzime. Unii autori consideră mai fiziologică stimularea secreției pancreatice cu ajutorul testului Lundh, sau prin instilare jejunală de aminoacizi.

Examenul coprologic evidențiază deficiențe în digestia tuturor principiilor alimentari, fiind de mare interes eliminarea crescută de grăsimi, azot proteic și potasiu, debitul fecal al grăsimilor depășește 7 g în 24 h în 74,19% din cazuri, fiind considerat drept semnul funcțional cel mai fidel în depistarea sau recunoașterea pancreatitei cronice (19). La testul cu acid tirozil-paraaminobenzoic, elimi-



narea urinară a acidului paraamino-benzoic este redusă sub 60%. Absorbția trioleinei-<sup>14</sup>C este deficitară, crescând eliminarea fecală a acesteia în 36% din cazuri.

Diagnosticul paraclinic al pancreatitei cronice se completează prin explorări sonografice, tomodesitometrice, wirsungografie, citologia sucului pancreatic, biopsie și mai rar, splenoportografie sau arteriografie mezenterică.

Evoluția pancreatitelor cronice este caracterizată prin alterarea progresivă a stării de nutriție, accentuarea durerilor, apariția de complicații printre care diabetul zaharat, hipoglicemia, steatoreea, hemoragiile digestive, stenoza colonului transvers, dezechilibrul psihic. Urmărirea unui lot de 113 pacienți, după debutul primelor simptome ale pancreatitei cronice alcoolice, a arătat că diabetul și steatoreea au apărut numai după aproximativ 9 ani de la debutul durerilor. În primii 8 ani de ingestie crescută de alcool, leziunile pancreatice au fost asimptomatice, dar în acest timp masa funcțională de acini și canalicule se distrugea progresiv și, ca urmare, scădea descărcarea de enzime și bicarbonat după stimularea cu secretină sau CCK-PZ. După aproximativ 8 ani de evoluție încep să apară episoadele dureroase acute, uneori și un diabet tranzitor, apoi episoadele dureroase devin mai puțin severe, iar stimularea secreției pancreatice cu secretină sau CCK-PZ la 50—80% din pacienți produce creșterea amilazemiei și lipemiei. Când masa parenchimului funcțional a ajuns doar la 10% și debitul de enzime și bicarbonat a scăzut la aproximativ 10%, se instalează manifestările insuficienței pancreatice exocrine, apare diaree prin steatoree și, în același timp, diabetul clinic devine permanent.

## Mucoviscidoza (fibroza chistică a pancreasului)

Mucoviscidoza a fost descrisă pentru prima dată de către Landsteiner (1905), iar Clarke și Hadfield (1924) au făcut legătura dintre manifestările clinice și leziunile pancreasului. Denumirea de mucoviscidoză o datorăm lui Farber, care a stabilit că leziunile interesează toate glandele secretoare de mucus, ducând la elaborarea unui mucus cu viscozitate mărită (64). Mucoviscidoza, cea mai frecventă dintre ereditățile grave, afectează unul din 2 000—3 000 nou-născuți vii și are o gravitate mare, din 100 sugari cu această boală doar 50 ajung la 10 ani și numai câțiva depășesc 30 de ani.

Mucoviscidoza este o boală ereditară a glandelor secretoare de mucus, care apare de obicei în primii ani de viață, dar care în ultima vreme este observată din ce în ce mai frecvent și la adult, cu simptome ce predomină la nivelul aparatelor respirator și digestiv. Mucoviscidoza este o afecțiune pluriviscerală, sub această denumire fiind reunite stări în aparență diferite, ca ileusul meconial, anumite sindroame celiace ale sugarului, anumite bronhopneumopatii cronice ale copilului sau ale adultului, unele ulcere gastro-duodenale și în special asocierea ulcer-bronșite cronice, anumite stări de denutriție, cu hipoproteinemie și edem. Tulburarea fundamentală a bolii constă în secretarea unui mucus anormal, de consistență crescută, mai sărac în apă, sodiu și clor și mai bogat în substanțe organice de tipul glico-lipoproteinelor, cu tendință de precipitare a secrețiilor în canalele excretore ale glandelor exocrine.

Mucoviscidoza provoacă alterări atât ale glandelor seroase cât și ale celor mucoase. La nivelul glandelor seroase se constată pierderi de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , ca și când ar fi blocată re-



absorbția sodiului, iar în cazul glandelor seroase digestive (glandele salivare, pancreasul) se evidențiază o secreție exagerată de calciu și proteine enzimative. Secreția glandelor mucoase conține cantități crescute de calciu și glicoproteine. La nivelul pancreasului, unul dintre organele particular lezate în mucoviscidoză (lezarea severă a pancreasului fiind prezentă la 80—90% din pacienți), creșterea conținutului în proteine secretate de celulele acinoase și în glicoproteine produse de celulele caliciforme diseminate în epiteliul canalicular, are ca urmare creșterea viscozității secreției exocrine și constituirea de dopuri mucoase și proteice, care obstruează lumenul canalelor pancreatice și provoacă dilatația chistică a acinilor deasupra obstacolului. Deci, în mucoviscidoză nu se produce autodigestie pancreatică, ci o scleroză progresivă a organului, ca urmare a obstrucției canaliculare prin dopuri de mucus și a constituirii de chisturi acinoase — fibroza chistică. Urmarea acestor modificări structurale este scăderea cantitativă a secreției și a conținutului în bicarbonat, creșterea calciului. Dacă în prima copilărie secreția enzimatică este redusă și de aceea se instalează o maldigestie severă, ulterior, manifestările clinice dominante sînt cele ale lezării bronhopulmonare.

Achilia pancreatică este prezentă la 80—90% din pacienți. Cercetări efectuate la copiii cu insuficiență pancreatică precoce au arătat că prin stimulare cu secretină sau CCK-PZ se obține un volum redus de suc pancreatic, conținând o mare concentrație de enzime și puțin bicarbonat, ceea ce sugerează că leziunea inițială afectează mai ales celulele ductale și mai puțin pe cele acinare. Achilia pancreatică produce un sindrom de maldigestie, dar și o oarecare malabsorbție, pacienții eliminînd, concomitent

cu steatoreea, cantități excesive de acizi biliari prin scaun. Administrarea de bicarbonat de sodiu ameliorează pierderile lipidice, dar nu și pe cele de acizi biliari, iar administrarea de mari cantități de enzime pancreatice corectează ambele defecte. Pierderile de acizi biliari au fost explicate prin legarea lor de glucide sau protide nedigerate.

Patogenia mucoviscidozei nu este încă cunoscută, alterarea permeabilității membranelor celulare ale glandelor seroase și mucoase fiind atribuită de unii autori unui factor seric, care inhibează transportul și reabsorbția  $\text{Na}^+$ , iar de alții creșterii inițiale a conținutului celular în calciu, care ar modifica secreția și proprietățile glicoproteinelor și acestea, la rîndul lor, ar provoca tulburarea permeabilității pentru electroliți. Dar nu se poate exclude nici posibilitatea unei tulburări inițiale a sintezei glicoproteinelor, care alterează transportul  $\text{Ca}^{2+}$  și al  $\text{Na}^+$ .

Mucoviscidoza este o boală familială, transmisă printr-o genă recesivă autosomală. În favoarea transmiterii heterozigote pledează incidența mare a bronhopneumopatiilor cronice la părinții copiilor cu mucoviscidoză și concentrația electroliților în sudoare, intermediară între valorile înregistrate la bolnavi și la martori. Incidența generală a heterozigoților este apreciată la 8,2%. Cele două sexe sînt egal interesate, dovînd că gena responsabilă nu este legată de cromosomul X.

Descendenții unui cuplu de doi heterozigoți se împart astfel: 25% homozigoți sănătoși, 25% homozigoți bolnavi, 50% heterozigoți. Dacă o femeie bolnavă se mărită cu un bărbat indemn de mucoviscidoză, toți descendenții vor fi heterozigoți fără boală clinic manifestă. Dacă o femeie bolnavă se mărită cu un bărbat heterozigot, descendenții vor fi 50% heterozigoți bolnavi și 50% heterozigi-



goți. Riscul pentru o mamă cu mucoviscidoză de a avea un copil bolnav este calculat la 20% (57). Consanguinitatea mărește acest risc. Nu se știe dacă afectarea respiratorie și afectarea digestivă sînt determinate de una și aceeași genă cu efecte multiple, sau de gene diferite. Unii autori aprecia-

ză că o treime dintre ulceroși ar moșteni tara mucoviscidozei. Compoziția sucului pancreatic este modificată în sensul creșterii constituenților organici, a căror concentrație, depășind coeficientul de solubilitate, favorizează formarea concrețiunilor intracanaliculare.

## Tulburările excreției sucului pancreatic

Tulburările excreției sucului pancreatic sînt determinate fie de obstrucției intracanaliculare prin dopuri de mucus și proteine (mucoviscidoză, calculoză pancreatică etc.), fie de compresii externe ale canalelor excretore prin tumori pancreatice benigne sau maligne, ori prin tumori extrapancreatice, uneori fiind comprimate concomitent și canalele excretore biliare. Tulburările îndelungate de excreție, după un timp de evoluție, determină tulburări secretorii, deoarece staza retrogradă alterează celulele acinoase și ductale.

burări de digestie și absorbție, cu stare de denutriție.

## Tumori pancreatice

Tumori pancreatice pot fi chisturi, tumori hormonosecretante și cancere.

*Chisturile pancreatice* sînt de două tipuri și anume: chisturi adevărate (glandulare), căptușite cu un strat epitelial derivat din pancreas și formate consecutiv obstrucției canalare urmată de retenție (chisturi prin retenție), sau prin lichefierea centrală a unor tumori benigne adenomatoase, și chisturi false (pseudochisturi), mai frecvente decît precedentele, lipsite de membrană epitelială proprie și delimitate de o capsulă fibroasă sau de membrane peritoneale din structurile peripancreatice adiacente, rezultate ca urmare a unei pancreatite acute datorată unei afecțiuni biliare, sau prin ruptura traumatică a canalelor de excreție. Pseudochisturile, de obicei mari, cresc și se extind în jurul pancreasului, putîndu-se insinua în cavitatea retroperitoneală, mediastin, perirenal etc. Uneori aceste pseudochisturi se pot infecta, germenii mai frecvenți fiind stafilococi, *E. coli*, streptococi și proteus. Chisturile pancreatice produc tulburări de digestie în măsura în care comprimă și scot din funcțiune mari cantități de țesut

## Litiază pancreatică

Litiază pancreatică este o afecțiune rară, cu etiologie încă necunoscută, unii autori susținînd rolul alcoolismului, al unor boli metabolice (obezitate, gută etc.), cu patogenie încă obscură, contribuind probabil staza duodenală, infecțiile cronice, scleroza pancreatică și tulburările metabolismului fosfo-calcic. Calculii, alcătuiți din cristalele de fosfat și carbonat de calciu, săruri de magneziu, localizați în canale, mai ales spre extremitatea lor duodenală, provoacă stază cu dilatație retrogradă canaliculă și leziuni fibroase ale parenchimului secretor. În cazurile în care calculii împiedică drenajul sucului pancreatic în duoden, se produc tul-



secretor, sau obliterează canalele excretorii principale.

*Tumorile hormonosecretante* sînt obișnuit mici, nu interferă direct cu funcția secretorie sau excretorie a pancreasului, dar pot produce tulburări digestive cînd secretă hormoni digestivi (gastrină, secretină etc.) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

*Tumorile maligne* (sarcomul și mai ales carcinomul pancreatic) se însoțesc de manifestări dispeptice, ca urmare a distrugerii progresive a parenchimului secretor pancreatic sau a comprimării canalelor excretorii principale (carcinomul de cap pancreatic). Denuțitia pînă la cașexie este consecința atît a maldigestiei și malabsorbției, cît și a evoluției neoplasmului însuși.

### Cancerul pancreatic

Cancerul pancreatic, a cărui frecvență a crescut îngrijorător în ultimii ani, provoacă moartea a aproximativ 9 bărbați și 6 femei la 100 000, fiind a 4-a și, respectiv, a 6-a cauză de moarte prin cancer. Pe o statistică făcută în S.U.A., frecvența cancerului pancreatic a crescut de la 2,9 în 1920 la 8,2 la 100 000 în 1965, creștere reală nu datorată unei mai bune raportări a bolii. Vîrsta medie a pacienților cu cancer pancreatic este 64 ani, dar tumoarea poate apare și la oameni mult mai tineri, frecvența crescînd progresiv cu vîrsta.

În dezvoltarea cancerului pancreatic au fost incriminați succesiv ca factori de risc diabetul zaharat, pancreatita cronică și etilismul cronic. Inițial, s-a considerat că diabeticii ar avea șanse de trei ori mai mari decît populația martor să facă un cancer pancreatic, dar un studiu pe 21 444 diabetici nu a demonstrat o frecvență mai mare la aceștia față de restul populației martor (Audigier). Rolul pancreatitei cronice a fost evocat de

asocierea frecventă (49% din cazuri) la necropsie a leziunilor de pancreatită cronică în cazurile de cancer de pancreas (Nickal, 1950). Studii prospective mai recente au demonstrat că nu există nici o legătură cauzală între pancreatita cronică și cancerul de pancreas, leziunile inflamatorii datorîndu-se obstrucției canaliculare de origine neoplazică. În ceea ce privește alcoolul, un studiu prospectiv al lui Burch și colab. demonstrează convingător că nu există nici o legătură între consumul de alcool și cancerul pancreatic.

În schimb, legătura dintre tabagism și unele obiceiuri alimentare, pe de o parte, și dezvoltarea cancerului pancreatic, pe de altă parte, pare bine dovedită. Incidența cancerului pancreatic crește direct proporțional cu numărul țigărilor, de la indice 2, pentru cei care fumează pînă la 10 țigări pe zi, la indicele 5, pentru marii fumători, care fumează peste 40 de țigări pe zi. Consumul în exces de grăsimi, carne, proteine animale, ouă, lapte și conserve care conțin nitrozamine ar expune la cancer pancreatic, în timp ce legumele ar exercita o acțiune protectoare.

Experimental cancerul pancreatic a fost reprodus prin administrare repetată de metilnitrozuree, metilnitrozuretan (Druckrey, 1968), 1-12-dimetil-benzantracen (Dissix, 1975), dovedindu-se astfel efectul carcinogenetic al compușilor respectivi. Dar pancreasul este numai unul din multiplele organe în care aceste substanțe produc adenocarcinoame.

În ceea ce privește carcinogeneza pancreatică la om se discută următoarele aspecte:

a) Rolul curenților sanguini în transportarea substanțelor carcinogenice,

b) Activarea carcinogenului (substanțe covalente) în ficat sau direct în pancreas,



c) Specificitatea de organ a carcinogenului,

d) Refluxul biliar, care ar explica localizarea predominantă a cancerului în regiunea cefalică,

e) Variațiile în sensibilitatea față de substanțele carcinogenetice ale diverselor segmente pancreatice.

Oricare dintre elementele structurale ale pancreasului poate fi sediul transformării neoplazice, dar cel mai frecvent este adenocarcinomul epitelialului canicular, care de altfel este și cel mai grav. Tumoarea se extinde rapid intraductal și are tendința de a invada ganglionii limfatici pe o arie largă.

*Evoluția clinico-biologică.* Tabloul clinic al cancerului pancreatic, asociază durerea, icterul, denutriția și tulburările dispeptice. Raportul dintre icter și durere evocă localizarea tumorii, icterul precedind întotdeauna durerea în cancerul ampular și uneori în cancerul cefalic și succedind durerii în celelalte localizări. În cancerul duodenal, icterul poate să lipsească, tabloul clinic fiind dominat de durere și scăderea ponderală. Dintre celelalte simptome merită o mențiune aparte febra, prezentă în 25% din cazuri, uneori explicată de o angiocolită sau de pancreatita acută secundară, alte ori fără o cauză aparentă, hemoragia digestivă prin erodarea gastro-duodenului de către procesul neoplazic sau prin ruperea varicelor esofagiene, ca expresie a obstruării venei splinice, sindromul carcinoid și fenomenele tromboembolice, mai des sub forma tromboflebitelor migratoare (Trousseau). La bolnavii cu tromboză venoasă migratoare, cancerul pancreatic a fost descoperit în 39% din cazuri. Frecvența fenomenelor tromboembolice în cancerul pancreatic este apreciată la 10—20%, mai frecvente fiind localizarea corporeo-caudală și formele histologice intens diferențiate ale cancerului pancreatic. Cașexia

cancerului pancreatic se instalează rapid și este explicată în primul rând prin maldigestie și malabsorbție, deoarece volumul secreției pancreatice depinde de talia tumorii și mai ales de localizarea ei și, secundar, prin anorexie și toxemia canceroasă.

Icterul prezintă caracterile colestazei extrahepatice, cu urini colorice, scaun decolorat, prurit intens. Bili-rubina serică depășește concentrația de 10 mg/100 ml, adesea atingând 30 mg/100 ml. Deși icterul se datorează compresiunii coledocului prin procesul tumoral sau prin adenopatii, semnul lui Courvoisier (icter cu colecist destins) nu este obligatoriu. Hepatomegalia poate fi expresia colestazei și/sau a metastazelor.

Dintre explorările de laborator, anemia, hiperleucocitoza și accelerarea VSH sînt observații banale, comune tuturor proceselor neoplazice. Un interes deosebit îl prezintă cercetarea leucinaminopeptidazei și a argininexopeptidazei, ambele fiind crescute în cancerul pancreatic. Enzimele pancreatice (lipaza și amilaza) sînt și ele crescute în ser. La testul cu secretină-pancreozimină se obține suc pancreatic cu modificarea tuturor parametrilor: volum redus, scăderea concentrației bicarbonaților și enzimelor (mai ales a lipazei). Recent s-au recomandat pentru diagnostic testele pentru antigenul carcinoembrionic,  $\alpha$ -fetoproteină și antigenul pancreatic sericofetal. Cercetările au precizat că aceste teste dau un mare procent de rezultate pozitive în cancere, posibil și în cel pancreatic, dar rezultatele au fost obținute doar în cazul unor tumori mari, cu sau fără metastaze hepatice, dar inoperabile. În încheiere, amintim valoarea pentru diagnostic a examenului citologic al sucului pancreatic, biopsiei pancreatice, ultrasonografiei, tomodesitometriei, arteriografiei și colangiografiei.



Evoluția cancerului pancreatic este foarte rapidă, după un an supraviețuirea este doar de aproximativ 14%. Această mortalitate mare se datorează în special tendinței tumorii de

a metastaza, înainte de a deveni local simptomatică, în momentul operației 90% din pacienți având metastaze în ganglionii limfatici regionali și în ficat.

### Bibliografie selectivă

1. ALBANO J. D., SHOOLA K. D., HARVEY R. F. — Cholecystokinin-pancreozymin and Acetylcholine-mediated Increase in Enzyme Secretion and Cyclic GMP Levels in the Pancreas. In: „Stimulus Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract“ (sub red. Case R. M., Goebell H.), Lancaster, MTP Press, 1975, pag. 227—230.
2. AMER M. S. — *Endocrinology*, 1969, 84, 1277—1281.
3. AMSTERDAM A., JAMIESON J. D. — *J. cell. Biol.* 1974, 63, 1037—1056; 1057—1073.
4. APPLEMAN M. M., TERASAKI W. L. — Regulation of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase. In: „Advances in Cyclic Nucleotide Research“ (sub red. Drummond G. I., Greengard P.), vol. V, Raven Press, New York, 1975, p. 153—162.
5. ARIMURA A., SATO H., DUPONT A. — *Science*, 1975, 189, 1007—1009.
6. BERNARD A. — Les pancréatites aiguës, Gaston Doin, Paris, 1963.
7. BERNIER J. J., LAMBLING D. A. — Relation between the Volume and Output of Bicarbonate in Pancreatic Secretion. In: „The Exocrine Pancreas“, Ciba Churchill Ltd., Londra, 1962, p. 138.
8. BEYERMAN H. C., KRANENBURG P., VOSKAMP D., VANZON A. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 812.
9. BLOOM S. R. — The development of a Radioimmunoassay for Secretin. In: „Gastrointestinal Hormones“ (sub red. Thompson J. C.), University of Texas Press, Austin, 1975, p. 635—642.
10. BLOOM S. R., OGAWA O. — *J. Endocr.*, 1973, 58, 24—25.
11. BLOOM S. R., POLAK J. M. — Gut Hormone Review. In: „Gut Hormones“ (sub red. Bloom S. R.), Churchill-Livingstone Londra, 1978, p. 3—18.
12. BODANSZKY M., KLAUSNER Y. S., SAID S. I. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1973, 70, 382—384.
13. BODANSZKY M., FINK M. L. — *Biol. and Org. Chem.*, 1976, 5, 275—282.
14. BODEN G., CHEY W. Y. — *Endocrinology*, 1973, 92, 1617—1624.
15. BODEN G., ESSA N., OWEN O. E., REICHEL F. A., SARGA W. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 1185—1193.
16. BRESSLER R., FORSYTH B. R. — *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 746.
17. BUCHANAN K. D., TEALE J. D., HARPER G., HAYES Y. R., TRAMBLE E. R. — *Chim. Sci. Molec. Med.*, 1973, 45, 13—14.
18. BULIGESCU L. — Contribuții la studiul diskinezilor biliare, Lucrare de disertație (I.M.F.), București, 1956.
19. BULIGESCU L. — Bolile ficatului și pancreasului, vol. II, Edit. medicală, București, 1981.
20. BULIGESCU L. — *Med. internă (Buc.)*, 1962, 14, 1421—1425.
21. BULIGESCU L. — Pancreasul exocrin, Edit. medicală, București, 1971.
22. CHEY W. Y., RHODES R. A., TAI H. H. — Role of Secretin in Man. In: „Gut Hormones“ (sub red. Bloom S. R.), Churchill-Livingstone, Londra—Edinburgh, 1978, p. 193—196.
23. CHEY W. Y., KIM M. S., LEE K. Y., CHANG T. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 1268—1275.
24. CLEMENTE F., MELDOLESI J. — *J. cell. Biol.*, 1975, 65, 88—102.
25. CHRISTOPHE J. P., FRANDSEN E. K. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 4640—4645.
26. CRICK J., HARPER A. A., RAPER H. S. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1949, 264, 367—376.
27. CRISTOPHE J., ROBBERECHT P., DECHODT-LACKMAN M. — Molecular Basis of Enzyme Secretion by the Exocrine Pancreas. In: „Advances in Cytopharmacology“ vol. II, Raven Press, New York, 1974.
28. CRISTOPHE J., ROBBERECHT P. — Hormone-receptor Interactions in the Gastrointestinal Tract: the Pancreatic Acinar Cell as a Model Target in Gut Endocrinology. In: „Progr. Gastroent.“, vol. II, Grune & Stratton, New York—San Francisco—Londra, 1977, p. 241—280.
29. DOCKRAY G. J. — *Experientia (Basel)*, 1973, 29, 1510—1511.



30. DOMSCHKE W., GREENBERG G. R., DOMSCHKE S., BLOOM S. R., MITZ-NEGG P., SPRUGEL W., DEMLING L. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1977, b, 24, 362—363.
31. ELLIOTT D. W., WILLIAMS R. D., ZOLLINGER R. M. — *Ann. Surg.*, 1957, 146, 669—682.
32. ELMSLIE R. G., WHITE T. T., MAGEE D. F. — *Ann. Surg.*, 1969, 160, 937—949.
33. ESCOFFIER J. M., GAUTHIER A. P., SARLES H. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1981, 31, 243—251.
34. EMSON P. C., HUNT S. P., REHFELD J. F., FAHRENKRUG J. — *Endocrinology*, 1980, 79, 824.
35. FAHRENKRUG J., SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1977, 7, 201—203.
36. GARDNER J. D., COULON T. P., FINK M. L., BODANSKY M. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 965—70.
- 36 a. GARDNER J. D., ABDELMOUMENE S., LEE P. C. — Secretagogue-induced Desensitization in Pancreatic Acinar Cells, I-er. Symp. Intern. Biol. des Cell-Pancr. Exocr., Toulouse, 7—9, V. 1980.
37. GIBBS J., SMITH G. P. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1978, 25, 413—416.
38. GO V. L. W., HOFFMANN A. F., SUMMERSKILL W. H. J. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1558—1564.
39. GOEBELL H., HOTZ J. — Die Ätiologie der akuten Pancreatitis. In: „Handbuch der Inneren Medizin“ (sub red. Forell M. M.), vol. III, partie a VI-a, 1976, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York.
40. GRENIER F. J., GILLET M., HATANO M. — *Arch. Mal. app. Dig.*, 1967, 56, 775—791.
41. HÄCKI W. H., BLOOM S. R., MITZ-NEGG P., DOMSCHKE W., DOMSCHKE S., BELOHLEVEK D., DEMLING L., WUENSCH E. — *Gut*, 1977, 18, 191—195.
42. HÄCKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 609—625.
43. HANSCOM H. D. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 209—214.
44. HANSON K., LUNDH G., STENRAM VAN WALLESTRÖM A. — *Acta. chir. scand.*, 1963, 126, 338.
45. HANSEN L. E., TORJESEN P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1977, 12, 481—488.
46. HANSEN L. E., HANSEN K. F., MYREN F. — *Scand. J. Gastroent.*, 1976, suppl., 41, 15.
47. HARPER A. A., RAPER H. S. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1943, 102, 115—125.
48. HARVEY R. F., DOWSETT L., HARTOG M., READ A. E. — *Lancet*, 1973, ii, 826—828.
- 48 a. HENDRIX TH. R. — The secretory Function of the Alimentary Canal. In: „Medical Physiology (sub red. Mountcastle V. B.), ed. a XIII-a, C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, p. 1178—1206.
49. ISENBERG J. I., CANO R., BLOOM S. R. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 6—8.
- 49 a. IVY A. C., OLDBERG E. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 86, 599—613.
- 49 b. IVY A. C., DREWYER G. E., ORNDORFF B. H. — *Endocrinology*, 1930, 14, 343—348.
50. JACOBSON E. D. — Pancreatic Exocrine Secretion. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. L. R. Johnson), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 70—77.
51. JAMIESON J. D. — The Secretory Process in the Pancreatic Exocrine Cell. Morphological and Biochemical Aspects. In: „Secretin, Cholecystokinin, Pancreozymin and Gastrin“ (sub red. Jorpes J. E., Mutt V.), Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973, p. 195—217.
52. JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1976, 70, 278—288.
53. JOHNSON L. R., STENING G. F., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1970, 48, 208—216.
54. JORPES J. E., MUTT V. — Secretin and Cholecystokinin (CCK). In: „Secretin, Colecystokinin, Pancreozymin and Gastrin“, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973.
- 54 a. JORPES J. E., MUTT V. — *Gastroenterology*, 1959, 36, 377—385.
55. KOENING W., GEIGER R., WISSMANH, BICKEL M., OBERMEIER R., TEETZ W., UHLMANN R. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 797—800.
56. KOZOLL D. D., DWYER G., MEYER K. A. — *Arch. Surg.*, 1959, 79, 514—535.
57. LAFOURCADE J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 17, 1208—1225.
58. LARSON L. I., REHFELD J. F. — *Nature*, (Lond.), 1977, 269, 355—358.
59. LARSON L. I., REHFELD J. F. — *Brain. Res.*, 1979, 165, 201—218.
60. LARSON L. I. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 485, 511.

61. LAUGIER R., PETERSEN O. H. — Intracellular EGTA Injection Inhibits Hormone but not L-alanine-evoked Membrane Depolarization in Pancreas, 1-er Symp. Intern. Biol. des Cell-Pancr. Exocrin., Toulouse, 7-9 mai 1980.
62. LOEWAN W. A. — *Int. Rev. Conn. Tissue. Res.*, 1963, 1, 163-240.
63. LONG B. W., GARDNER J. D. — *Gastroenterology*, 1977, 70, 278-288.
64. MALLET R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 17, 1204.
65. MEYER J. H., GROSSMAN M. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 964-970.
66. MÜLLER J. E., STRAUS E. — *Proc. nat. Acad. Sci. (N.Y.)*, 1977, 74, 3 035-3 037.
67. MUTT V., JORPES L. E. — Secretin Isolation and Determination of Structure, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Chemistry of Nature Products, Stockholm, 1966.
68. MUTT V., JORPES J. E. — *Clin. Endocr.*, 1964 (suppl.), 5, 175-183.
69. MUTT V., JORPES J. E. — *Biochem. Biophys. Commun.*, 1966, 28, 392-397.
70. MUTT V., JORPES J. E. — *Europ. J. Biochem.*, 1968, 6, 156-162.
71. MUTT V., JORPES J. E. — *Biochem. J.*, 1971, 125, 57-58.
72. NARDI G. L. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 50.
73. NEMEROFF C. B., OSBAHR A. J., BISETTEG G. — *Science*, 1978, 200, 793-794.
74. PALADE G. E., SIEKEVITZ P., CARO G. L. — Chemistry and Function of the Pancreatic Exocrine Cell. In: "The Exocrine Pancreas", Ciba, 1962, 23.
75. PÉRIER C. V., DREHLING D. A., JANOWITZ H. D. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 70, 700.
76. PETERSEN O. H. — Exploring the Pancreas by Microelectrodes. Lessons from the First Decade of Pancreatic Electrophysiology, 1-er Symp. Intern. Biol. des Cell. Pancr. Exocr., Toulouse, 7-9 mai 1980.
77. PLESIER J., ECONOMOPOULOS P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1968, 18, 1423-1425.
78. POWERS S. R., BROWN H. H., STEIN A. — *Ann. Surg.*, 1955, 142, 690-697.
79. RASMUSSEN H., JENSEN P., LAKE W. — Cyclic Nucleotides and Cellular Calcium Metabolism. In: "Advances in Cyclic Nucleotide Research", vol. V, Raven Press, New York, 1975, p. 375-394.
80. RAYFORD P. L., KONTUREK S. J., THOMPSON, J. K. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 773-777.
81. REHFELD J. F. — Large Molecular Forms of CCK, Abstracts of the International Symposium on Gastrointestinal Hormones, Asiloma, 1976, p. 9.
82. REHFELD J. F. — *J. biol. Chem.*, 1978, 253, 4 022-4 030.
83. REHFELD J. F., LARSSON L. I. — *Rend. Gastroent.*, 1977, 9, 15.
84. REHFELD J. F., LARSSON L. I., GOLTERMAN N. R. — *Nature (Lond.)* 1980, 284, 33-38.
85. ROBBERECHT P. — The Role of Cyclic Nucleotides in Pancreatic Enzyme and Electrolyte Secretion. In: "Stimulus Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract", MTP Press, Lancaster, 1975, p. 203-226.
86. RUBIN B., ENGEL L. S. — Some Biological Characteristics of Cholecystokinin (CCK-PZ) and Synthetic Analogs. In: "Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research", Stockholm, 1973, p. 41-45.
87. SAID S. I., MUTT V. — *Europ. J. Biochem.*, 1972, 28, 199-204.
- 87 a. SANDBLOM P. — *Acta radiol.*, 1933, 14, 249-258.
88. SARLES H., SARLES C., CAMATTE R. si colab. — *Amer. J. Digest. Dis.*, 1973, 18, 825.
89. SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B., FAHRENKRUG J. — *Gut*, 1978, 19, 812-818.
90. SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B., FAHRENKRUG J., MATZEN P., RUNE S. J., WORMING H. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 85-90.
91. SJOSTRAND F. S. — The Fine Structure of the Exocrine Pancreas Cells. In: "The Exocrine Pancreas", Ciba, 1962, p. 23.
92. SNODGRASS P. J. — Pathophysiology of the Pancreas. In: "Sodeman's, Pathologic Physiology", ed. a VI-a W. D. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1979, p. 928-970.
93. SOLCIA E., POLAK J. M., PEARSE A. G., FORSSMANN W. G., LARSSON L. F. si colab. — Clasification of Gastroenteropancreatic Endocrine Cells. In: "Gut Hormones" (Sub red. Bloom S. R.), Churchill-Livingstone, 1976, p. 40-48.
94. STENING G. F., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 251-266.



95. STRAUS E., YALOW R. S. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 401—404.
96. STRAUS E., YALOW R. S. — *Science*, 1979, 203, 68—69.
97. TAI H. H., CHEY W. Y. — *Analyt. Biochem.*, 1978, 87, 376—385.
98. VALTER H., HÄCKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 609—625.
99. WORMSLEY K. — *Gut*, 1973, 14, 74, 743—751.
100. WÜNSCH E. — *Naturwissenschaften*, 1972, 59, 239—248.
101. YOUNG J. D., LAZARUS L., CHISHOLM D. J. — *J. nucl. Med.*, 1968, 9, 641—642.

## Importanța pancreasului pentru digestie și absorbție

Cercetările efectuate la pacienții la care funcțiile pancreatice sînt dispărute au contribuit la precizarea importanței acestui organ pentru digestie și absorbție.

Lipsa activității pancreasului poate fi consecința unor pancreatite cronice, care antrenează distrugerea progresivă a glandei, sau a pancreatectomiei totale pentru neoplasme, traumatisme cu mari delabrări glandulare, pancreatite cronice foarte dure-roase etc. Consecințele sînt diferite, după cum scoaterea din funcție a pancreasului este lentă sau bruscă, totală sau foarte largă, limitată numai la funcția exocrină sau totală. Deficitul funcțional digestiv, singurul despre care ne vom ocupa, nu apare decît atunci cînd glanda este extirpată sau distrusă în proporție de peste 90% (1), dar tulburarea majoră determinată de lipsa pancreasului nu este cea digestivă, cu toată importanța fundamentală pe care o au în condiții obișnuite enzimele pancreatice în procesele de digestie, ci diabetul insulinopriv.

Echilibrarea acestui diabet este mai dificilă, deși unii autori afirmă că ar fi mai ușoară decît cea a unui diabet cu pancreas prezent, putînd fi obținută cu doze de insulină cuprinse între 20 și 30 u/24 ore (4).

Patologia pancreasului se însoțește de scăderi ponderale, consecutive atît restricției voluntare a ingestiei de alimente, din cauza anorexiei și a durerilor postprandiale, uneori extrem de

intense, cît și a maldigestiei datorată lipsei enzimelor pancreatice.

Pancreatectomia totală afectează în proporții variate digestia diverselor grupe de alimente, dar nu provoacă o maldigestie totală. Astfel, absența amilazei pancreatice nu influențează semnificativ digestia glucidelor și, ca urmare, la pacienții pancreatectomiizați numai rareori este prezentă diareea de fermentație, care se instalează consecutiv ajungerii în cec a unor cantități crescute de glucide nedigerate. Absența tripsinei, a chimotripsinei și a celorlalte enzime proteolitice pancreatice se face mai mult resimțită, manifestîndu-se prin creșterea de 4—6, uneori chiar 8 g/24 ore, ceea ce indică o maldigestie proteică de 40—60 sau chiar 80% (1). Absența lipazei și a celorlalte enzime lipolitice pancreatice nu are consecințe prea severe, steatoreea fiind obișnuit de 10—40 g/24 ore (1). Pierderile lipidice sînt mai mari, dacă concomitent cu pancreatectomia se face și gastrectomie sau duodenectomie (6). Maldigestia lipidelor se însoțește și de tulburări ale absorbției vitaminelor liposolubile, mai puțin severe decît ar fi de așteptat. Astfel, deși absorbția vitaminei D se face defectuos, după cum au demonstrat cercetările efectuate cu vitamină D<sub>3</sub> tritiată, pacienții pancreatectomiizați nu prezintă obișnuit osteomalacie, deoarece metaboliții activi ai vitaminei sînt sintetizați în cantități normale în ficat și rinichi și în plus



există și sursa endogenă de vitamină D, reprezentată de activarea, sub acțiunea razelor ultraviolete, a ergosterolului din piele; de asemenea, absorbția vitaminei K se face obișnuit în cantități suficiente pentru a nu se produce „hiperprotrombinemie“.

Trigliceridele cu lanț mijlociu (8—12 atomi de carbon) sînt absorbite practic normal la cei cu insuficiențe pancreatice grave, deoarece hidroliza legăturilor lor esterice necesită doar mici cantități de lipază, dar și pentru că aceste lipide se pot absorbi ca atare și hidroliza lor să aibă loc sub influența lipazei din celulele intestinale, sau să se realizeze în colon sub acțiunea florei bacteriene și acizii grași să se absoarbă de aici prin difuziune simplă (1).

Studiul digestiei unor prînzuri complexe la pacienții cu insuficiență pancreatică gravă prin pancreatită cronică, a mai demonstrat prezența concomitentă de tulburări secretorii și motorii gastrice: secreția gastrică totală este diminuată, predominant în prima oră, iar pH-ul sucului gastric este mai puțin acid, evacuarea stomacului (exprimată în procente din cantitatea totală a conținutului) se face normal, dar cum volumul conținutului gastric este mai redus și debitul evacuării este mai scăzut, pH-ul intraduodenal este mai acid și se menține în platou la valori cuprinse între 4 și 5, din cauza lipsei secreției bicarbonatate a pancreasului, ceea ce are consecințe nefavorabile asupra activității, de altfel mult redusă, a enzimelor pancreatice (6).

Lipsa pancreasului are influențe și asupra eritropoiezei prin tulburările, de sens contrar, ale absorbției vitaminei B<sub>12</sub> și fierului (2). Insuficiențele pancreatice grave se însoțesc în aproximativ 40% din cazuri de anemii megaloblastice. Cu toate acestea, prin testul Schilling se evidențiază tulburări ale absorbției vitaminei B<sub>12</sub>,

explicate prin polimerizarea anormală, care face nefuncțional complexul F.I.-vitamină B<sub>12</sub>, sau prin înmulțirea exagerată a florei bacteriene, sau mai probabil prin lipsa secreției unui factor ipotetic, secretat de pancreas, care ar acționa împreună cu F.I., favorizînd absorbția ciancobalaminei. La un mare număr de pacienți cu insuficiență pancreatică severă s-a constatat exagerarea absorbției intestinale a fierului, uneori putînd provoca chiar o sideroză hepatică, tulburare atribuită lipsei unui factor pancreatic care inhibează absorbția fierului, probabil bicarbonatul de sodiu. Solubilitatea fierului crește și tendința de a forma complexe de hidroxid feric insolubil scade pe măsura scăderii pH-ului în intestinul superior. Ca urmare, absorbția fierului va fi mai intensă într-un mediu acid ca acela din duodenul pacienților cu insuficiențe pancreatice grave. Probabil că mai intervin însă și alte mecanisme, încă necunoscute, deoarece s-a constatat că administrarea de enzime pancreatice normalizează absorbția fierului la bolnavii cu insuficiențe pancreatice grave.

Absența din intestin a enzimelor pancreatice nu este urmată de o maldigestie totală, din cauza intervenției compensatoare a altor enzime digestive cu acțiune similară (amilaza salivară, lipaza linguală, pepsina, oligopeptidazele intestinale). De altfel creșterea și steatoreea nu apar decât atunci cînd debitul enzimelor pancreatice a scăzut sub 15% din normal, sau cînd pancreasul este lezat în proporție de peste 80% (7).

Studii efectuate la om au demonstrat o corelație directă între activitatea enzimelor proteolitice și lipolitice, pe de o parte, și creșterea, respectiv, steatoreea, pe de altă parte (5). Înscriserea pe un grafic a debitului enzimelor secretate de pancreas și a nivelului creșterii și al steatoreei, demonstrează o curbă hiperbolică. Ab-



sența enzimelor respective provoacă creșterea sau scăderea importantă, iar pe măsură ce pancreasul începe să secrete acești indici ai maldigestiei diminuează progresiv, până ce secreția ajunge la 10—15% din capacitatea maximă, peste care creșterile enzimatice nu mai produc decât scăderi minime ale creșterii și/sau ale steatoreei. Cercetările efectuate la pacienții care primeau terapeutic enzime pancreatice pe cale orală au furnizat curbe mai puțin nete, deoarece o bună parte din enzimele administrate erau distruse în stomac sub acțiunea acidității, mai ales enzimele lipolitice, de aceea steatoreea era mai puțin influențată comparativ cu creșterea. Aceste constatări justifică administrarea de preparate enzimatice în doze mari, concomitent cu agenți neutralizanți ai acidității gastrice.

*Absența congenitală a lipazei*, extrem de rară, este caracterizată prin lipsa sintezei acestei enzime, toate celelalte enzime pancreatice fiind secretate normal. De aceea singura manifestare a bolii este steatoreea prin maldigestia intraluminală a lipidelor, care de asemenea nu este totală, ci afectează digestia lipidelor doar în proporție de 50—70%. La bolnavii studiați formarea miceliilor mixte a fost redusă, pentru că în lipsa lipazei pancreatice s-au eliberat doar cantități reduse de monogliceride și acizi grași, absorbția vitaminelor liposolubile a fost normală și colipaza a fost de asemenea în cantități normale. Administrarea de enzime pancreatice, în special de lipază, a diminuat mult steatoreea, care nu a scăzut însă sub 10 g/24 ore (3).

### Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — L'homme sans pancreas, in *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif*, Gaston Doin, Paris, 1980, p. 108—111.
2. BERNSTEIN L., HERBERT V. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1973, 26, 340.
3. BOUVRY M., BERNIER J. J. — *Gastroenterology*, 1979, 3, 831.
4. BULIGESCU L., RIBET A. — Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, vol. II, Edit. medicală, București, 1981.
5. DIMAGNO P., GO. V., SUMMERSKILL V. H. J. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 813.
6. KIEKENS R. — Digestion et absorption digestive des graisses et des proteines chez le sujet normal et après gastrectomie. *Acta Med. Belg.*, Edit., 1963, p. 271.
7. PLANCHE N., MARLOULIDES G., CREUSARD C., SARLES H. — *C. R. Soc., Biol. (Paris)*, 1959, 657.
8. REGAN P. T., MALAGELADA R. J., DIMAGNO C. P., GO. V. — *Gut*, 1970, 20, 249.

## INTESTINUL

Intestinul este împărțit anatomic și funcțional în două segmente principale — intestinul subțire și gros — care, deși sînt separate prin valva ileocecală, constituie o unitate morfofuncțională atît în condiții normale cît și în patologie.

Intestinul subțire este sediul principal al proceselor de digestie și al absorbției. Creditat mai de mult cu capacitatea de a secreta un suc conținînd numeroase enzime hidrolitice, care desăvîrșesc degradarea oligomerilor rezultați prin acțiunea enzimelor din celelalte sucuri digestive pînă la substanțe simple, absorbabile, actualmente se știe că intestinul subțire nu secretă un suc digestiv propriu-zis, dar deține un rol fundamental în digestie prin enzimele marginii „în perie” a enterocitelor și prin enzimele intraenterocitare. De asemenea, în timpul digestiei intestinul subțire este sediul unor importante transferuri hidroelectrolitice, determinate de gradient de concentrație și osmotici, care au rolul de a dilua și/sau izotoniza conținutul intraluminal.

Digestia intestinală este deci un proces complex, realizat prin acțiunea succesivă și corelată a secrețiilor bilio-pancreatice și a enzimelor enterocitare, proces care se realizează în 3 etape:

— *etapa extracelulară* se desfășoară în lumenul intestinal și în stratul lichidian dintre filamentele glicocalixului și constă în hidroliza poli-

merilor alimentari pînă la stadiul de oligomeri,

— *etapa membranară* are loc la nivelul marginii „în perie” a enterocitelor, sub influența enzimelor inclavate sau fixate la suprafața membranei apicale și se continuă pînă la stadiul de monomeri;

— *etapa intracelulară*, acționînd numai în cazul unor oligomeri care s-au resorbit ca atare, este catalizată de enzime citoplasmatiche și lisosomale și are ca rezultat producerea monomerilor respectivi.

Digestia este strîns corelată cu absorbția, enterocitele posedînd multiple sisteme, încă incomplet studiate, care efectuează transferul diversilor constituenți absorbabili ai chimului din lumen în enterocit și de aici în capilarele sanguine și/sau limfatice.

Intestinul gros este sediul prelucrării finale a chimului și al formării materiilor fecale. În colonul proximal are loc o absorbție importantă de apă și electroliți, consecutiv căreia consistența conținutului fecal crește progresiv. Cantitățile minime de substanțe nedigerate sau nedigerabile, celulele epiteliale descuamate și germenii morți vor fi degradați sub influența florei aerobe și/sau anaerobe, care, prin procese biochimice diferite de cele digestive, vor genera o serie de substanțe, unele toxice, care se vor resorbi sau vor fi eliminate prin fecale. Aceste procese au loc în special în colonul distal și prin exacerbaria lor, cînd



digestia și/sau absorbția se fac deficitar în segmentele digestive superioare, produc așa-numitele colopatii de fermentație sau de putrefacție.

Motilitatea intestinală are rolul de a facilita digestia și absorbția, prin mișcările de segmentare, în timpul cărora conținutul intraluminal se deplasează aboral prin mișcările propulsive, chimul transformându-se lent în materii fecale. Mișcările de deplasare în masă, apărând de câteva ori pe zi, propulsează conținutul colonului distal pe distanțe mai lungi, uneori chiar pînă în rect, situație în care se declanșează senzația necesității defecației și, atunci cînd este posibil, secvența complexă de procese care constituie actul defecației, ce are ca rezultat evacuarea materiilor fecale.

Tulburările funcțiilor de digestie-absorbție și motricitate, frecvent asociate, determină un sindrom complex de malasimilație de origine digestive, iar tulburările dinamicii colonice, de cauze digestive sau extra-digestive, provoacă constipațiile.

Desfășurarea normală a proceselor de digestie și absorbție intestinală necesită și anumite relații cantitative și calitative ale florei bacteriene, la menținerea cărora contribuie și intestinul prin celulele imunocompetente din structura sa și prin sinteza de imunoglobuline, în special IgA. Prin această funcție celulele intestinale se apără nu numai

față de antigene particulare (microbi, virusuri, fungi), dar și față de antigene neparticulate (toxine etc.) sintetizate în intestin de către flora bacteriană.

Reglarea funcțiilor intestinului subțire și gros se face în primul rînd prin reflexe locale coordonate de plexurile intramurale și declanșate de factori mecanici și/sau chimici, care acționează asupra receptorilor din mucoasă și musculoasă. Integrarea activităților intestinale și diversele reflexe viscero-viscerale se realizează prin influențe vegetative parasimpatice și simpatice, care se exercită asupra activității plexurilor intramurale. Cercetări recente sugerează participarea în procesele de reglare ale activităților intestinale a hormonilor secretați de celulele sistemului endocrin difuz, diseminate în mucoasa intestinală. Hormonii acestui sistem, acționînd prin mecanisme endocrine, paracrine și neurocrine, probabil că dețin roluri importante în coordonarea activităților motorii și secretorii ale tractului digestiv și ale principalelor glande digestive, precum și în reglarea activității secretorii a principalelor glande endocrine implicate în procesele metabolice. Cercetările recente au adus multiple precizări asupra rolurilor fiziologice ale acestor hormoni și asupra consecințelor patologice ale tulburării secreției lor.

## Intestinul subțire

### Anatomia funcțională a intestinului subțire

Segment digestiv de importanță fundamentală în procesele de asimilație normală, intestinul subțire este situat între sfînterul piloric și valva ileocecală și este alcătuit din 3 porțiuni cu funcții parțial diferite: duodenul, jejunul și ileonul.

Lungimea intestinului subțire este de 6—8 m, cu zone ce au o funcție de adaptare evidentă. Diametrul duodenului este de 4 cm, al jejunului de 3 cm și al ileonului de numai 1,5 cm. Duodenul, porțiunea fixă intestinală, are o lungime de



20—30 cm, se întinde de la pilor la unghiul Treitz, fiind situat integral retroperitoneal și prezentând 4 segmente ce încadrează capul pancreasului. Jejunul și ileonul reprezintă partea mezenterială mobilă a intestinului subțire, deosebirile structurale și funcționale între aceste două segmente fiind puțin evidente. Se admite că jejunul are valvule conivente mai numeroase, mai groase și mai puternice decât ileonul. De regulă, se consideră că primele 2/5 din lungimea intestinului corespund jejunului și ultimele 3/5 ileonului (4).

### Structura intestinului subțire

Structura peretelui intestinal este adaptată integral funcțiilor fundamentale de digestie și transport (absorbție) ale acestui segment (1, 4). Din exterior către lumen, intestinul prezintă următoarele tunici:

#### Peritoneul

Peritoneul, care învelește aproape complet ansele jejunale și ileale, se fixează pe peretele posterior abdominal prin intermediul mezenterului, ce se întinde oblic în jos și spre dreapta, de la unghiul Treitz, până la fosa iliacă dreaptă. Duodenul este retroperitoneal în cea mai mare parte, cu excepția bulbului. Seroasa peritoneală este compusă din celule mezoteliale situate pe un suport conjunctiv lax. Mezenterul conține vase limfatice și sanguine, ganglioni limfatici și țesut grasos.

#### Stratul muscular

Stratul muscular asigură motilitatea intestinală, fiind și sediul generării fenomenelor electrice care stau la baza diverselor tipuri de contracții intestinale. Musculatura intestinală este constituită din fascicule anastomozate de celule musculare

netede interconectate. Aceste fascicule, care reprezintă unitatea funcțională a mușchiului neted, sunt dispuse în două straturi, cel intern (față de lumen) cu dispoziție circulară și cel extern longitudinal, în realitate în ambele straturi fibrele constituind o rețea, mai strânsă în stratul circular decât în cel longitudinal. Cele două straturi sunt legate între ele prin punți musculare care realizează joncțiuni funcționale. Între straturile musculare se găsește plexul nervos mienteric (Auerbach).

Celulele musculare sunt fusiforme, au lungimea între 100 și 200  $\mu\text{m}$  și diametrul 2—7  $\mu\text{m}$ , membrană plasmatică bine dezvoltată și un singur nucleu, în vecinătatea căruia se găsesc rare organite celulare. Reticulul endoplasmic slab și puținele mitocondrii dovedesc metabolismul redus al acestor fibre musculare netede. Cea mai mare parte a citoplasmei este ocupată de fibrele nestriate, formate prin coalescența filamentelor actinice subțiri (diametrul 8  $\mu\text{m}$ ), grupate în număr de 15 în jurul unui filament miozinic gros (diametrul 15  $\mu\text{m}$ ), constituind aparatul contractil al celulei. Se mai găsesc în celulă și filamente subțiri (diametrul 10  $\mu\text{m}$ ), a căror structură chimică nu este cunoscută și care în ansamblu formează un fel de schelet celular.

Între celulele musculare se stabilesc contacte strinse deosebit de importante din punct de vedere funcțional, cele mai bine cunoscute fiind nexusurile, care constau în fuziunea limitată a stratului extern al membranelor celulare. Nexusurile, care reprezintă aproximativ 12% din suprafața membranară, nu sunt structuri fixe, ele se formează și se desfac, numărul lor, greu de precizat, fiind mai mare în stratul circular decât în cel longitudinal. Fuziunea membranară realizează puncte de



rezistență electrică minimă, prin care se propagă cu ușurință undele de depolarizare de la o fibră musculară la alta. Datorită nexusurilor musculatură fiecărui strat funcționează ca un sincitiu, deși anatomic este constituită din unități separate.

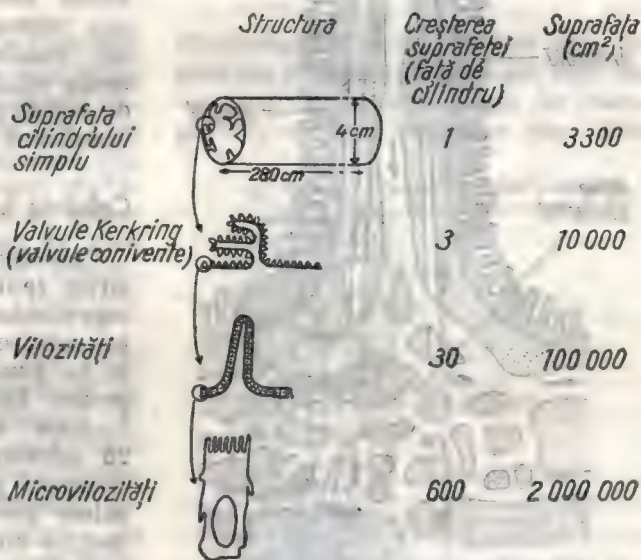
### Stratul submucos

Stratul submucos este format din fibre elastice și conjunctive, printre care sînt dispersate limfocite, plasmocite, adipocite, eozinofile etc. La nivelul duodenului submucoasa conține glandele Brunner. Submucoasa, care intră și în structura valvulelor conivente, conține vase limfatice, arteriale și venoase și plexul nervos Meissner.

ring) — pliuri de formă semilunară ocupînd 1/2 sau 2/3 din lumenul intestinal —, care încep să apară în duodenul descendent, au densitate maximă în jejun, diminuează spre ileonul terminal și dispar în ultimii 50 cm ai acestuia. În număr de aproximativ 800, valvulele conivente triplează suprafața mucoasei intestinale (fig. 129).

Suprafața mucoasei este catifelată din cauza prezenței vilozităților intestinale în formă de deget de mînușă sau de foi (mai frecvent în duoden). Vilozitățile au lungimea de 0,5—1 mm, sînt mai înalte în duoden, cilindrice sau conice și cu dimensiuni mai reduse în jejun. Densitatea lor scade către ileon, fiind rare în zona ileonului terminal. În

Fig. 129 — Creșterea suprafeței intestinului subțire prin diversele modificări structurale (reprodusă după Hill R. B. și Kern F. I., 1977).



### Mucoasa

Mucoasa prezintă anumite particularități structurale datorită cărora suprafața de absorbție crește considerabil, ajungînd la 200—300 m<sup>2</sup>. Mucoasa și submucoasa intestinală formează valvulele conivente (Kerk-

ring) — pliuri de formă semilunară ocupînd 1/2 sau 2/3 din lumenul intestinal —, care încep să apară în duodenul descendent, au densitate maximă în jejun, diminuează spre ileonul terminal și dispar în ultimii 50 cm ai acestuia. În număr de aproximativ 800, valvulele conivente triplează suprafața mucoasei intestinale (fig. 129).

Vilozitățile intestinale dețin funcțiile de bază ale intestinului, acelea de a asigura procesele de digestie și de transport (absorbție). Unitate

structural-funcțională, vilozitatea este formată din epiteliul intestinal și corionul vilozitar. Existența unor fibre musculare netede în corion (mușchiul Brucke) asigură mișcările vilozităților în toate sensurile, în funcție de fazele de activitate și de conținutul intralumenal. Corionul este foarte bogat în limfocite și plasmocite, care dețin importante funcții imunologice locale și generale.

În axul central al vilozității se găsesc capilarele limfatice, denumite chilifere, care transportă lipoproteinele și alte substanțe alimentare. Paralel cu chiliferul există rețeaua

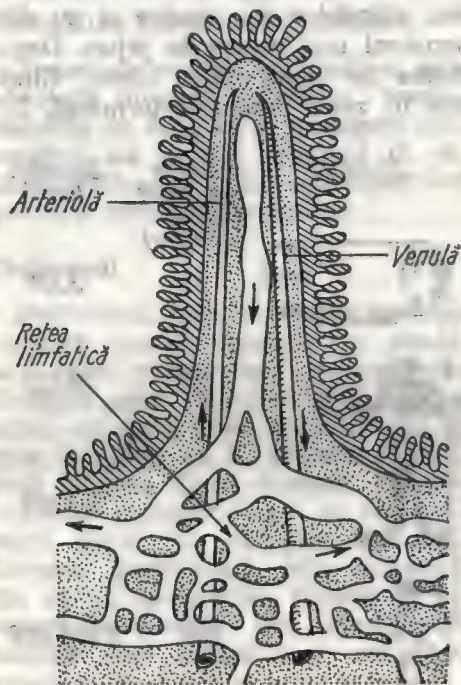


Fig. 130 — Reprezentare schematică a unei vilozități intestinale.

capilară, arterială și cea venoasă (fig. 130). Aceasta din urmă se unește dincolo de tunica musculară, cu alte vase venoase similare din alte vilozități, crescând în diametru și vărsându-se apoi în vena mezen-

terică superioară. Capilarele vilozitare au peretele ferestruit, aspect determinat de așezarea celulelor endoteliale ale vaselor respective. Structura membranei bazale capilare este asemănătoare cu cea a membranei bazale a epiteliului vilozitar.

Structura celulară a mucoasei intestinale a constituit obiectul a numeroase studii morfologice de microscopie optică și electronomicoscopie, histoenzimologie, histochimie etc. În linii mari, mucoasa este alcătuită din epiteliul intestinal și corion (*lamina propria*) și este separată de submucoasă prin musculara mucoasei. Celulele din structura epiteliului intestinal unistratificat care acoperă vilozitățile și glandele Lieberkühn sînt reprezentate de: enterocite (celule cu platou striat = brush border), celule de înlocuire sau regenerare (cripte de regenerare), celule caliciforme, celule Paneth, celule endocrine și alte tipuri de celule cu structură și funcții încă insuficient elucidate.

#### *Celulele intestinale cu platou striat*

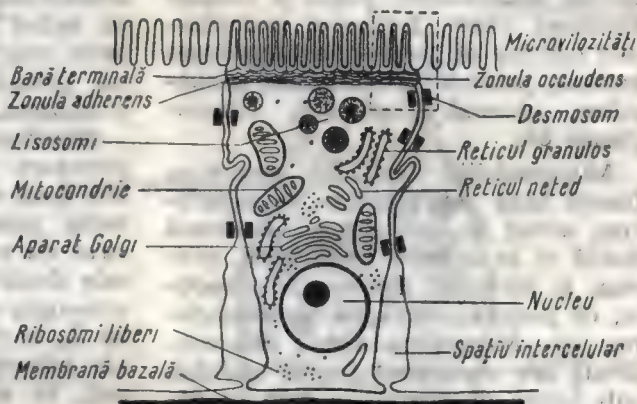
Celulele intestinale cu platou striat (enterocitele), cele mai bogat reprezentate de-a lungul intestinului subțire, dețin roluri fundamentale în funcțiile acestui segment digestiv. Enterocitele sînt celule cilindrice avînd înălțime de circa 25 microni, legate între ele prin structuri particulare denumite bandede (zonule) obturante, ce închid spațiile intercelulare. Pliurile membranei enterocitare contribuie de asemenea la închiderea spațiului dintre celulele vecine, care se lărgeste ușor către polul bazal. În zona apicală enterocitul prezintă marginea „în perie” sau platoul striat, constituit din prelungirile citoplasmei și membranei enterocitare denumite microvilozități. Aceste prelungiri în



număr de 650—3 000 pe celulă, avind lungime de aproximativ 1  $\mu$  și grosime de 0,1  $\mu$ , sînt relativ egale ca înălțime și orientare și măresc suprafața mucoasei de 70—600 ori (fig. 131). Între microvilozități și

forma unui mozaic fluid. Acest model propus de Singer ar consta într-o matrice formată dintr-un dublu strat de fosfolipide, în care sînt legate prin legături fragile electrostatice anumite proteine periferice —

Fig. 131 — Enterocitul (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



deasupra lor se găsește o textură constituită din filamente lungi de glicoproteine, pornind din stratul extern al membranei apicale, de care aderă și nu poate fi separată (5). Generată de enterocit această textură, care poartă denumirea de glicocalix, are rolul unui filtru în care se continuă digestia unor constituenți alimentari ai chimului (fig. 132).

Fiecare microvilozitate este formată în interior din mănunchiuri de filamente, cu structură similară citoplasmei, separată de membrana enterocitară apicală printr-un material fin granulat, care realizează veritabile rădăcini ale marginii „în perie” în citoplasmă. Tot acest complex structural al apexului enterocitar este dotat cu o foarte bogată activitate enzimatică (oligopeptidaze, lactază, fosfatază alcalină, sucrază, amilază etc.). Enzimele marginii „în perie” formează complexe funcționale cu transportorii membranari, incluse în membrana apicală sub

dihidrolazele — și în care sînt încastate proteine structurale, care pot avea rol de enzime și/sau de transportori, sau să realizeze pori (alte

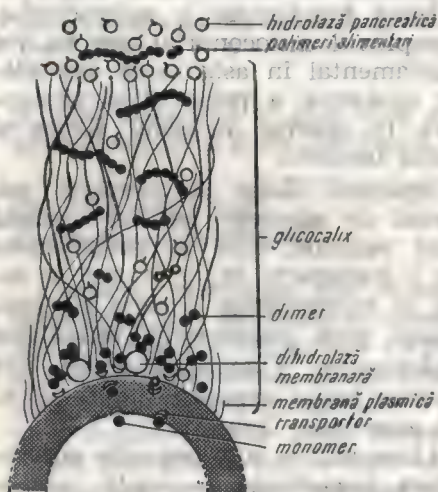


Fig. 132 — Reprezentare schematică a glicocalixului în care continuă acțiunea hidrolitică a enzimelor pancreatice pe măsura migrării polimerilor alimentari (reprodusă după Uglov A. M. 1972).

enzime ale marginii „în perie” (fosfatasa alcalină, calciu-ATP-aza, enzimele de sinteză) (5).

Ergastoplasma enterocitară este situată bazal, iar citoplasma este străbătută în toate direcțiile de reticulul endoplasmic rugos și conține ribozomi liberi. Reticulul endoplasmic conține de asemenea numeroase enzime, printre care esteraze nespecifice, glucoză-6-fosfatază, ribonucleaze etc.

Mitocondriile sînt de asemenea foarte bine reprezentate în enterocite, avînd în exterior o membrană dublă și în interior o matrice, precum și structuri proteice contractile, ce permit contractia și destinderea lor. Membrana dublă mitocondrială are un aspect foarte ondulat, sub formă de creste, în care se găsesc numeroase enzime, printre care: isocitricdehidrogenaza, succinicdehidrogenaza, malicdehidrogenaza, fumaraza etc. Numeroși anioni și cationi sînt de asemenea bine reprezentați în mitocondrii, asigurînd o bună funcționare a enterocitului. Complexul mitocondrial are un rol fundamental în asigurarea degradării oxidative a principiilor alimentari, în special în ciclul Krebs și ciclul izocitric.

Aparatul Golgi se prezintă sub formă de săculețe pe care există mici vezicule, care au proprietatea de a transporta de la un pol la altul al enterocitelor o serie de substanțe, prin intermediul reticulului endoplasmic. Tiaminfosfatazele sînt enzime bogat reprezentate la nivelul aparatului Golgi.

Lizozomii — alte organite enterocitare importante — conțin numeroase enzime, unele implicate în metabolismul acizilor nucleici (fosfatasa acidă, fosfatasa fosfoproteică, ribonucleaza acidă etc.), altele în metabolizarea glucozei ( $\alpha$ -glucozida-

za,  $\beta$ -glucuronidaza,  $\beta$ -galactozidaza,  $\alpha$ -monooxidaza), altele în metabolismul proteinelor (colagenaze, catepsina etc.).

Nucleul enterocitului este situat bazal și conține din abundență acid dezoxiribonucleic și ADN-polimerază, avînd funcția de a transmite genetic celulelor de regenerare materia primă necesară, acumulată în cromozomi.

Membrana enterocitară are o structură complexă, fiind formată din două straturi suprapuse de material proteic și fosfolipidic, fiecare strat cu structură trilaminată. Între cele două straturi se observă la microscopia electronică un spațiu de 20 Å, în care au loc vaste mișcări ale principiilor alimentari simplificați, în sens sanguin sau luminal. Sfingomielina, colesterolul, fosfolipidele și proteinele din structura membranei se găsesc în proporții relativ egale. Membranele enterocitare laterale și bazală sînt bogate în  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-ază}$ , avînd roluri importante în transferurile hidrice și ale altor substanțe (1, 3).

### *Celulele caliciforme*

Celulele caliciforme, care fac de asemenea parte din structura mucoasei intestinale, sînt sediul secreției mucusului intestinal. Ele predomină la nivelul criptelor intestinale și sînt mai rare în vilozități, unde se găsesc în zona bazală și mijlocie și sînt foarte rare în zona virfului. De asemenea, frecvența lor, mai redusă în segmentul duodenal, este maximă în regiunea ileonului terminal. Partea apicală a celulei este prevăzută cu microvilozități rare și neregulate și este plină de granule de mucus, fapt care conferă la examenul microscopic aspectul de cupă. Baza celulelor calici-



forme, cu mult mai îngustă, conține restul organelor celulare (fig. 133).

Secreția de mucine a celulelor caliciforme, care are loc în aparatul Golgi, este relativ continuă și eliminarea acestora la nivelul suprafeței celulare se face printr-o mică fantă, existentă la nivelul polului apical.

### Celulele Paneth

Celulele Paneth se găsesc în special în zona criptelor glandulare Lieberkühn, zonă de regenerare a întregului epiteliu de înveliș intestinal, precum și zonă secretorie. De formă piramidală, celulele Paneth se efilează spre zona proximală, unde, spre deosebire de celulele caliciforme, au concentrate organele corespunzătoare. Granulele acidofile secretate de celulele Paneth se găsesc stocate la polul apical, în timp ce zona bazală prezintă striatii bazofile ce corespund ergastoplasmei. Mitocondriile celulelor Paneth se găsesc juxtannuclear și sînt foarte dense. Celulele Paneth seamănă structural, ca topografie a organelor și ca aspect de ansamblu, cu celulele principale gastrice și pancreatice. Secrețiile enzimatice (peptidazice?), încă insuficient clarificate și mai ales secreția de lizozim sînt specifice acestor celule (5). Sinteza zimogenului se realizează în reticulul endoplasmic rugos, iar deplasarea sa sub formă de granule are loc după un ciclu metabolic bine stabilit, descris de Palade. Stimulii alimentari din lumenul intestinal, CCK și ceruleina favorizează secre-

ția de zimogeni în afara celulelor Paneth, în timp ce inanitia duce la aglomerarea acestora în zona apicală. În prezent funcțiile și rolul celulelor Paneth sînt în studiu și există încă numeroase contradicții

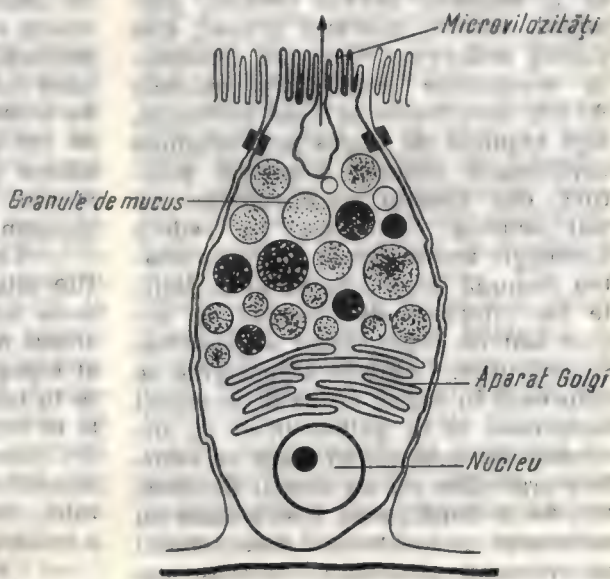


Fig. 133 — Celula caliciformă din mucoasa intestinală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

privind fiziologia și mai ales rolul acestor celule în stare patologică.

### Celulele endocrine din mucoasa intestinală

Celulele endocrine din mucoasă intestinală sînt integrate în sistemul APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali”) Pearse a demonstrat în 1968, că aceste celule pot prelua foarte ușor unele amine sau precursori aminici cum sînt 5 hidroxitriptofanul (5-HTP) și L-Dopa. Prin procese biochimice de decarboxilare, stocare și secreție, aceste celule sînt capabile să sintetizeze unele substanțe ce corespund

integral definiției de hormon sau substanțe ce corespund doar parțial acestei definiții (candidați de hormoni). Celulele endocrine din sistemul APUD sînt prezente și în organe sau țesuturi extradigestive, cum ar fi sistemul nervos central, plămînul, cordul, aparatul urinar, alte glande endocrine. Cea mai cunoscută asemănare este între celulele APUD intestinale și cele cerebrale, fapt explicat de Pages prin originea embrionară comună a acestor țesuturi, din creasta neuroectodermică sau neurală. Din punct de vedere histologic aceste celule au proprietatea comună de a fixa în granulațiile lor citoplasmatiche săruri de argint sau de crom, fiind argentafine și argirofile. Celulele argentafine se colorează în negru cu oxid de argint amoniacal și în galben-brun cu bicromat de potasiu, în timp ce celulele argirofile nu au reacții de acest tip, decît după ce au fost tratate cu substanțe reducătoare. Alte tehnici ca imunofluorescența, microscopia electronică, histochimia și autoradiografia, au permis un studiu mai profund al celulelor endocrine APUD.

Datorită rezultatelor variate obținute în evidențierea acestor celule folosind metodologii diverse, nu există o nomenclură și, deci, o clasificare general admisă a sistemului APUD. Importanța care se acordă polipeptidelor secretate de către celulele sistemului neuroendocrin difuz în reglarea funcțiilor digestive este deosebit de mare, fiind descrise în prezent două axe importante dirijate de ele — axul duodeno-pancreatic și cel entero-enteral. În prezent sînt mai bine studiate pe bază de criterii infrastructurale 6 tipuri de celule endocrine intestinale încadrate în sistemul APUD:

— Celulele enterocromafine (Ec), argentafine, dispuse începînd din duoden în glandele Lieberkühn. Ele

au formă alungită și uneori turtită, greu de identificat fără colorații speciale, deoarece sînt mai mici decît enterocitele și dominate de dimensiunea acestora, sînt împinse de obicei către baza structurilor glandulare. Substanțele sintetizate de către aceste celule, din precursori proteici aminați, sînt localizate la baza celulei sub formă de granule acoperite de o membrană foarte fină. Celulele de tip Ec secretă serotonină, bradikinină și kalikreină, care au rol în special în reglarea funcției motorii intestinale și vilozitare.

— Celulele „S” (*Smaller*), argirofile situate în special în duoden și zona inițială a jejunului, au o densitate mai mare față de celulele Ec și topografie mai difuză, fiind situate la baza glandelor Lieberkühn, dar și în zona superioară a acestor glande. Aceste celule produc secretină, acumulată sub formă de granule mici, dense, sferice în zona bazală a celulei.

— Celulele „L” (*larger*) sau „EG” argirofile, sînt dispersate de-a lungul întregii mucoase intestinale, dar mai ales în duoden și ileon. Produsul lor de secreție este enteroglucaconul, depozitat în granulații mari, foarte dense, răspindite în toată celula. Similar glucagonului pancreatic, enteroglucaconul, acționînd în corelație cu insulina, are rol în reglarea metabolismului glucidic. Există și unele funcții specifice ale EG încă insuficient sistematizate.

— Celulele „I”, argirofile, localizate în glandele Lieberkühn din duoden și jejun, sînt implicate în sinteza colecistokininei, acumulată în granule dense fără o membrană netă delimitantă.

— Celulele „D”, argirofile, răspindite în toată mucoasa tractului intestinalului subțire, sintetizează catecolamine (dopamină în special), colinesteraze nespecifice, somatostatina



și VIP, fiind implicate în special în procesele de neurotransmitere vegetativă centrală și periferică, dar și în funcțiile metabolice și reglarea neuronală centrală. Celulele D, prezente mai ales în duoden, au granule de dimensiuni variabile în care a fost evidențiat GIP.

— Celulele „G” (gastrinice), existente în special în regiunea antrală a stomacului, dar și în duoden și jejun, descresc ca frecvență spre intestinul distal. Ele sintetizează, după topografie și aspectele lor structurale, cele 5 tipuri de gastrină: gastrina obișnuită (G-17), minigastrina (G-13), gastrina mare (G-33), big-big gastrin (G>40) și gastrina mică (G>13) (a se vedea „Reglarea funcțiilor gastrice”). Nu se cunosc cu exactitate funcțiile diverselor tipuri de gastrină, dar se pare că în procesele de adaptare după chirurgia gastrică gastrinele intestinale au un rol important.

### Glandele Lieberkühn

Între vilozități există orificiile criptelor intestinale Lieberkühn — repliuri ale mucoasei invaginate în corion — cu multiple funcții (secretorii, endocrine, regenerative etc.) (fig. 134).

Glandele intestinale Lieberkühn, în număr de aproximativ 180 000 000,

coasei. Peretele glandelor este reprezentat de celule epiteliale uni-stratificate situate pe o membrană bazală. O mare parte din celulele ce intră în structura glandelor Lieberkühn sînt similare întru totul cu cele din mucoasa intestinală propriu-zisă, dar cu unele particularități. Astfel celulele caliciforme sînt mai mari și mai numeroase, celulele endocrine sînt inegal distribuite, densitatea cea mai mare fiind în duoden. O pondere mare au celulele de înlocuire (de regenerare sau accesorii). Acestea sînt celule epiteliale nediferențiate, situate în special în fundul și zona mijlocie a glandelor. Ele sînt imature din punct de vedere structural, dar au un mare potențial de înmulțire, prezentînd numeroase mitoze. În prezent, este acceptată ipoteza conform căreia toate tipurile de celule componente ale mucoasei intestinale, derivă din aceste celule nediferențiate din glandele Lieberkühn și se finisează prin alunecare pe membrana bazală, transformîndu-se în enterocite mature, celule endocrine APUD, celule Paneth, celule caliciforme. Celulele Paneth și cele endocrine nu părăsesc de regulă zona glandulară, în timp ce enterocitele migrează de la baza vilozităților pînă la vîrfurile acestora, perfecționîndu-și pe parcurs elementele in-

Fig. 134 — Schema organizării mucoasei intestinului subțire (cripte și epiteliu de suprafață, reprodusă după Castro G. A. 1977).



sînt răspîndite atît de-a lungul mucoasei întregului intestin subțire cît și în colon. Sistemul glandular intestinal se găsește în profunzimea mucoasei la baza vilozităților, apropiindu-se mult de musculatura mu-

frastructurale și bagajul enzimatic (6). Enterocitele situate la baza vilozității sînt cele mai tinere, cele existente la nivelul vîrfului sînt cele mai bătrîne, fiind pe cale de descuamare. Nu se cunoaște mecanismul



migrării enterocitelor din glande către virful vilozității, dar unele studii sugerează că diferențele de potențial electric de la o zonă de migrare la alta, ar constitui elementul cel mai constant observat și ar explica acest fenomen.

Prin studii autohistoradiografice se apreciază că durata timpului de mișcare a enterocitelor este de 100—125 de ore, (32a), ceea ce subliniază vastul proces de regenerare și de pierderi celulare, compensat în permanență. Același fenomen este prezent și pentru celulele caliciforme, dar el este mai puțin studiat.

### Glandele Brunner

La nivelul pilorului și duodenului sistemul glandular este reprezentat de glandele Brunner, având densitatea maximă în porțiunea a doua a duodenului. Mult mai voluminoase decât glandele Lieberkühn, glandele Brunner se împart în două subgrupe: subgrupul superficial, care ocupă corionul mucoasei și subgrupul profund ce ocupă și submucoasa duodenală, fiind foarte ramificate. În partea lor bazală (distală) glandele Brunner prezintă dilatații ampulare. Sistemul glandular brunnerian este organizat în lobuli glandulari cu dimensiuni de aproximativ 1 mm, între ei fiind țesut conjunctiv elastic și rare fibre musculare netede.

Celulele glandelor Brunner sînt mari, de formă cuboidală, cu protoplasmă clară, conținînd numeroase granule de substanță tip mucoid PAS pozitive. Canalele excretorii ale lobulilor glandulari Brunner sînt foarte lungi și se deschid la suprafața mucoasei duodenale. Prin ele se scurge o secreție apoasă mucoidă conținînd o serie de enzime elaborate de epiteliul cuboidal, cel mai important grup fiind cel al kininelor. Corionul mucoasei sau lamina propria, pe care este situată mucoasa

intestinală și sistemul glandular, ocupă tot spațiul dintre epiteliul intestinal și musculara mucoasei și este constituit din țesut conjunctiv, fibre musculare netede și elemente celulare diverse, mai ales de tip limfoid. O mare parte din corion este ocupată de zonele profunde sau distale ale glandelor Lieberkühn și Brunner.

Țesutul conjunctiv este reprezentat în special de reticulină, care se condensează la baza epiteliului de înveliș, formînd membrana bazală a acestuia. Rare celule reticulare nediferențiate intră de asemenea în structura corionului mucoasei intestinale. Histiocitele, plasmocitele și mai ales limfocitele sînt reprezentantele celulare mai importante din această zonă, cu rol important în asigurarea protecției mucoasei față de numeroasele agresiuni din lumenul intestinal. În ultimul timp, s-au descris la om leucocitele globulare (talie mare, citoplasmă abundentă, cu granule mari), care migrează spre epiteliul de suprafață, avînd probabil, un rol important în transportul unor imunoglobuline la nivelul mucoasei intestinale. S-au descris de asemenea și unele celule endocrine, mai ales de tip Ec, care migrează dinspre epiteliul glandular sau de înveliș în corionul mucoasei. Țesutul limfatic din corion se poate prezenta sub formă de foliculi limfatici solitari sau sub formă de plăci Peyer, acestea avînd o densitate maximă în ileonul terminal. Plăcile Peyer, în număr de aproximativ 40, sînt alcătuite din 12—18 foliculi solitari și au lungimea de 15—20 mm. Țesutul limfoid intestinal apare ontogenetic înaintea splinei și ganglionilor limfatici, este foarte complex, are funcție de organ limfoid central, dar și periferic, iar unele din aceste funcții nu sînt încă clarificate (2).



## Cinetica reînnoirii epiteliului intestinal

Cercetări efectuate *in vitro*, pe fragmente de mucoasă intestinală umană incubate cu timidină tritiată — precursor care se încorporează în nucleii ce sintetizează ADN —, au permis studiul activității proliferative și al migrării celulare, precum și calcularea timpului de reînnoire a celulelor epiteliului intestinal. Aceste cercetări au demonstrat că reînnoirea epiteliului intestinal, cea mai rapidă din organism, se face complet în 3—5 zile, cu o rată de aproximativ 1 milion de celule pe minut, fiind depășită doar de cea a celulelor tumorale.

Procesul reînnoirii epiteliului intestinal este constituit din 3 etape: multiplicare, migrare-diferențiere și exfoliere (fig. 135).

Multiplicarea celulară are loc în zona de proliferare de la baza crip-

lent și de aceea rămân cantonate mai mult spre baza criptelor.

Cercetările cu timidină tritiată au precizat că în timpul diviziunii celulare nucleii celulelor nediferențiate trec prin următoarele faze succesive:

— faza de repaus ( $G_1$ ) cu durată de 7—12 ore, în timpul căreia nucleii nu încorporează timidină, nu sintetizează ADN, dar elaborează timidinkinază și alte enzime implicate în sintezele de acizi nucleici.

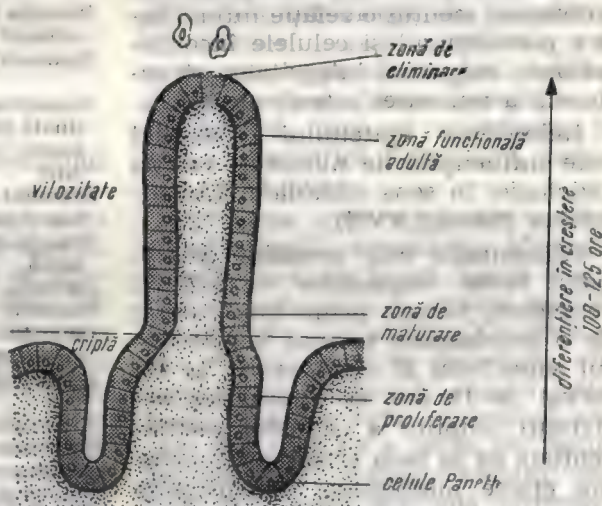
— faza de sinteză (S) durează 12—13 ore și este caracterizată prin sinteza intensă de ADN și proteine,

— faza de repaus ( $G_2$ ) de aproximativ 1,5 oră, în care nucleii din nou nu mai încorporează timidină,

— faza de mitoză durează aproximativ o oră și constă în diviziunea nucleară (7).

După cel puțin două diviziuni la baza criptei, celulele încep să migreze către suprafața mucoasei, conco-

Fig. 135 — Proliferarea, diferențierea și migrarea enterocitelor în mucoasa intestinală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1977).



telor prin diviziunea celulelor nediferențiate, ciclul celulelor avînd o durată în scădere, de la aproximativ 24 ore în jejun la 20 ore în ileon. Celulele endocrine nu suferă mitoze, iar celulele Paneth se multiplică mai

mitent avînd loc și diferențierea lor funcțională. În zona de maturare celulele, care încă nu au activitate funcțională, încep să sintetizeze acizi nucleici mesageri (ARNm), avînsînd progresiv în zona funcțională, pe

măsură ce își elaborează echipamentul enzimatic caracteristic. Diferențierea se face mai ales pe două linii celulare: celule absorbante (enterocite), cele mai numeroase și cu cea mai mare rată de migrare și celule mucoase, caliciforme, care migrează mai lent și de aceea predomină la nivelul criptelor.

În sfârșit, celulele îmbătrânite, ajunsse la vârful vilozităților, mor și se descuamă. Prin microscopia cu baleiaj s-a constatat că la polul apical al celulei senescente apare o cavitate centrală, urmată de eliminarea resturilor celulare și apoi de rearanjarea celulelor din jur care ocupă locul rămas liber (5).

Criptele Lieberkühn sînt înconjurate de o rețea importantă de fibroblaști în interiorul laminei proprii a intestinului, avînd un *turnover* rapid similar celui al celulelor epiteliale. Diviziunea și migrarea sincronă a epitelului și mezenchimului subiacent mențin o relație intimă între parenchimul și celulele înconjurate, asigurînd integritatea structurală a mucoasei intestinale (6).

Reînnoirea epitelului intestinal este influențată de numeroși factori fiziologici în sens stimulator sau inhibitor (tabelul XVII).

Alimentația este probabil principalul factor stimulator al cineticii reînnoirii, fiecare prînz fiind urmat de o descuamare intensă a epitelului superficial al mucoasei și, la interval de 12 ore, de stimularea activității mitotice a celulelor nediferențiate de la baza criptelor. Inaniția are efecte inhibitoare, dimensiunile vilozităților diminuează, proliferarea scade și mucoasa se atrofiază. Flora intestinală exercită de asemenea efect stimulator, dovadă fiind încetarea activității proliferative și a vitezei de reînnoire a epitelului mucoasei la animalele *germ-free*.

Bătrînețea lărgeste baza vilozităților intestinale și încetinește reînnoirea.

Efecte importante asupra dinamicii procesului de reînnoire a epitelului exercită și unii hormoni gastro-intestinali. Astfel, gastrina s-a dovedit un hormon cu acțiuni trofice, nu numai asupra mucoasei gastrice, dar și asupra celei intestinale, stimulînd activitatea proliferativă și prevenind atrofia mucoasei în cazul alimentației parenterale. Secretina are efecte antagoniste gastrinei atît asupra mucoasei gastrice cît și asupra celei intestinale, enteroglucagonul produce hipertrofia mucoasei, iar colecistokina, deși nu pare a influența

TABELUL XVII

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ  
TURNOVER-UL EPITELIULUI INTESTINULUI  
SUBTIRE

Stimularea proliferației celulare	Inhibarea proliferației celulare
Inaniția intermitentă	Inaniția
Realimentarea	Alimentarea parenterală
Rezecțiile intestinale (enterectomie, colectomie)	
Segment funcțional	Segment disfuncțional
Transpoziția ileală	Transpoziția jejunală
Lactația, diabetul	
Etanolul	Metotrexat, uremia
Enterita infecțioasă	Starea <i>germ-free</i>
Boala celiacă	Deficiența de vit. B <sub>12</sub> , folat
Hiperemia?	Ischemia
Vagotomia	Simpatectomia
$\alpha$ -adrenergicele	$\beta$ -adrenergicele
Colinergicele	
Tiroxină	Tiroidectomia
Hormonul de creștere	Hipofizectomia
Glucocorticoizii	Adrenalectomia
Mineralocorticoizii	
Testosteronul	Castrarea
Gastrina, glucagonul	Horm. antitropic?



ența reinnoirea celulară, stimulează sinteza enzimatică în celulele adulte. Se mai atribuie un efect stimulator hormonului de creștere și hormonilor corticosuprarenalieni, deoarece hipofizectomia și adrenalectomia produc atrofia mucoasei. Acțiunile altor hormoni sînt mai puțin studiate. Unele vitamine din grupul B (acid folic, vitamina B<sub>12</sub>), vitaminele A și D au de asemenea efect trofic asupra mucoasei intestinale.

Agresiunile fizice sau chimice modifică profund cinetica celulară. Astfel iradierea cu radiații ionizante distruge celulele din zona proliferativă, criptele se depopulează și se produce atrofia vilozitară, dar după 60—100 ore are loc o stimulare intensă a proliferării celulelor care au supraviețuit. Substanțele antimitotice în doze terapeutice întrerup la om mitozele timp de 24 ore, dar nu distrug celulele din zona de proliferare. (5).

## Vascularizația intestinului subțire

Irigația arterială a intestinului subțire, împreună cu cea a ceco-ependicelui și a colonului drept, provine din artera mezenterică superioară, prin ramurile dreaptă și stîngă. Din aceste artere se desprind cele 12—15 artere intestinale, care vor iriga jejunul și ileonul. Aceste artere se anastomozează între ele, formînd mai multe rînduri de arcade, ultima denumită vasul paralel se găsește în marginea mezenterului și din ea se desprind vasele drepte perpendiculare pe intestin. Vasele drepte se împart în două ramuri, care înconjoară intestinul și din care pornesc ramuri care pătrund în tunica musculară a intestinului. Din aceste vase unele intră în submucoasă și formează o rețea largă de mici arte-

riole, din care unele arteriole pătrund în mucoasă. La baza vilozităților, arteriola își pierde straturile musculare și, după ce urcă în axul vilozitar, se împarte într-un număr de capilare care se găsesc chiar sub epiteliu. Aceste capilare au membrana bazală continuă, bine dezvoltată, pe care stă un endoteliu fenestrat, fenestrațiile fiind situate în dreptul celulelor absorbante. Distanța mică dintre arteriola centrală și capilarele periferice (20  $\mu$ m) și timpul mediu de tranzit (20—30 sec) permit realizarea unui sistem de difuziune intervasculară contracurentului, atunci cînd există gradient de concentrație ridicate și substanțe pentru care vasele sînt permeabile. Astfel substanțele liposolubile foarte difuzibile vor fi blocate cu ușurință la nivelul acestui sistem de schimb contracurentului, explicînd de ce ele se absorb în special pe cale limfatică.

Drenajul șingelui venos care a irigat intestinul începe de la nivelul vilozităților, unde capilarele se strîng într-o venulă și apoi într-un sistem de vase, similar topografic cu cel arterial, care se colectează în vena mezenterică superioară, ramură a venei porte.

Circulația splanhnică este extrem de abundentă, cercetările efectuate demonstrînd că la un adult fluxul sanguin splanhnic în repaus este de aproximativ 25 ml/min/kg corp și din acest flux peste jumătate este reprezentat de fluxul sanguin intestinal. Fluxul sanguin intestinal este dependent, pe de o parte, de factori hemodinamici sistemici (debitul cardiac, presiunea arterială sistemică, volumul sanguin), sistemul vegetativ simpatic (vasoconstrictor) și parasimpatic (care scade fluxul sanguin intestinal prin contracția musculaturii netede) și substanțe neurohumorale circulante (catecolamine, medulosuprarenalierie, angiotensină II, vaso-



presină cu acțiune vasoconstrictoare și glucagon, CCK cu acțiune vasodilatatoare) și, pe de altă parte, de factori locali metabolici:  $\text{CO}_2$ , ioni ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), amine (histamină), polipeptide (bradikinină), lipide (prostaglandinele), nucleotide (ATP, cAMP) etc.

Intestinul, ca și alte organe (creier, rinichi, musculatură striată, cord și ficat), are capacitatea de autoreglare a irigației sale, adică de a-și menține nemodificată circulația locală în condițiile unor fluctuații ale presiunii arteriale sistemice, astfel putându-și conserva funcționalitatea. Hemoragiile care scad cu 20 mm Hg presiunea arterială sistemică nu influențează fluxul sanguin intestinal. În cazul unor hemoragii mari mecanismele de autoreglare sînt depășite și fluxul sanguin intestinal scade masiv. De asemenea la nivelul irigației intestinale s-a evidențiat fenomenul de „scăpare”, care constă în menținerea fluxului sanguin în condițiile acțiunii unor forțe care tind să-l diminueze. Astfel în timpul stimulării continue a nervului splanhnic sau al unei perfuzii cu norepinefrină sau angiotensina II, fluxul sanguin intestinal scade ușor și trecător apoi revine la nivel normal. (4).

Fluxul sanguin intestinal și debitul cardiac cresc la vederea, mirosul sau gustarea alimentelor și mai ales ca urmare a ingestiei hranei. Aceste efecte sînt mediate de centrii nervoși superiori prin nervii vagi și poate și prin hormonii polipeptidici care se descarcă cu ocazia alimentării. Ajungerea hranei în intestin mărește de asemenea fluxul sanguin intestinal, poate ca urmare a faptului că activarea metabolică determinată de digestie și absorbție reduce tensiunea tisulară a  $\text{O}_2$  și eliberează metaboliți vasodilatatori. În schimb, cu ocazia unor eforturi musculare puternice, deși debitul cardiac crește, fluxul sanguin intestinal scade.

Stimularea simpaticului, care are loc în orice situație în care se produce scăderea tensiunii arteriale sistemice, poate avea grave consecințe pentru irigația intestinului, deoarece, pe lângă faptul că produce o redistribuție sanguină sistemică, determină și o redistribuție a irigației peretelui intestinal, scăzînd irigația mucoasei și concomitent crescînd aproape egal irigația musculară. Din cauza dispozitivului structural al vaselor vilozitare, parte din  $\text{O}_2$  din singele arterial trece în venule, lipsind de irigație capilarele de la vîrfurile vilozităților, ceea ce are ca urmare necroza hemoragică a mucoasei intestinului cu sfîrșit letal. Acest accident observat la bătrîni cardiaci, este prezent și în stările de șoc (32a).

### Inervația intestinului subțire

Similar celorlalte segmente ale tractului digestiv, intestinul posedă o inervație intrinsecă foarte bogată, coordonată și integrată de către inervația extrinsecă vegetativă parasimpatică și simpatică. (fig. 136).

#### Inervația intrinsecă

Inervația intrinsecă este constituită din neuroni, receptori și terminații nervoase repartizați în mai multe plexuri interconectate: plexul subseros (Sabados), calea de pătrundere a nervilor mezenterici, plexul mienteric (Auerbach) situat între straturile musculare longitudinal și circular, cel mai bine reprezentat, cuprînzînd 3 rețele pe același plan și, în sfîrșit, plexul submucos (Meissner), constituit dintr-un număr mai mic de neuroni. Neuronii acestor plexuri primesc aferențe de la alți neuroni din același plex sau din celelalte plexuri intramurale, de la receptori



situați în mucoasa intestinală și de la receptorii de distensie din straturile musculare, precum și de la centrii nervoși superiori, prin inervația extrinsecă parasimpatică și simpatică. Neuronii plexului Auerbach sînt predominant motori, axonii lor inervează musculatura netedă longitudinală și circulară a peretelui intestinal, iar neuronii plexului Meissner, predominant sensitivi, primesc impulsuri de la diverși receptori intestinali.

Structură histofuncțională a acestor plexuri, în special a plexului mienteric, este foarte heterogenă. Mulți din acești neuroni sînt colinergici, ei primind impulsuri stimulatorie prin fibre presinaptice parasimpatice, dar și impulsuri inhibitoare, care diminuează descărcările de acetilcolină, prin fibre postsinaptice adrenergice simpatice. Cercetările histochimice nu au evidențiat prezența de neuroni adrenergici în plexurile intramurale, în schimb, se găsesc neuroni purinergici situați în plexul Auerbach și care descarcă nucleotide purinice, cu influență inhibitoare asupra activității fibrelor musculare netede din peretele intestinal. Neuronii purinergici sînt controlați de fibre parasimpatice. În plexurile intramurale au fost evidențiate și fibre postsinaptice adrenergice, care traversează aglomerările neuronale și se distribuie direct fibrelor musculare netede. S-au descris de asemenea o serie de alți neuroni a căror funcție nu este cunoscută, dar care probabil că au ca neurotransmițător alte substanțe, în afara acetilcolinei și a norepinefrinei (serotonină, hormoni gastro-intestinali etc.).

## Inervația extrinsecă

Inervația extrinsecă este realizată de fibre parasimpatice și din punct de vedere funcțional este motorie și sensitivă, cele mai multe fibre ve-

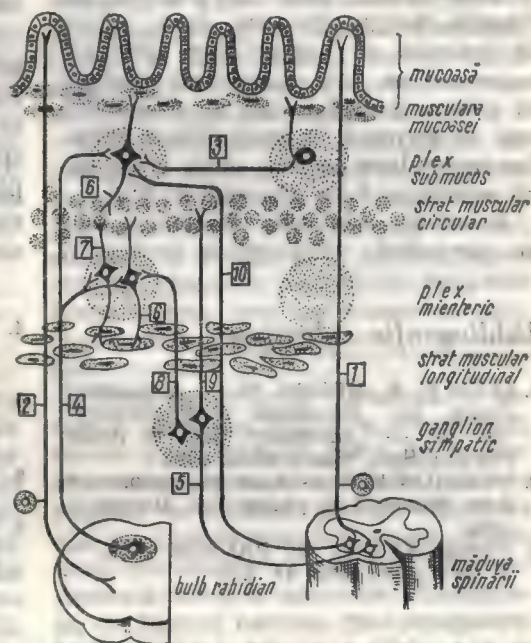


Fig. 136 — Schema inervației intrinseci și extrinseci în plexurile intramurale intestinale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

1 — fibră aferentă spinală; 2 — fibră aferentă vagală; 3 — fibră sensibilă intrinsecă; 4 — fibră eferentă presinaptică vagală; 5 — fibră eferentă presinaptică simpatică; 6 — fibră postsinaptică colinergică; 7 — fibră postsinaptică purinergică; 8 — fibră postsinaptică adrenergică acționind pe un neuron colinergic; 9 — fibră postsinaptică adrenergică acționind pe mușchi; 10 — fibră presinaptică simpatică.

getative extrinseci fiind aferente, deci, afectate sensibilității.

Inervația parasimpatică motorie este reprezentată de nervii pneumogastriici ale căror fibre preganglionare, pornite din nucleul bulbar al vagului, fac sinapsa în plexurile intramurale cu neuroni colinergici sau purinergici, ce reprezintă deci neuronul postganglionar și ai căror axoni inervează musculatura nete-

dă intestinală. Inervația simpatică motorie este furnizată de nervii splanhnici, fibrele preganglionare simpatice, provenite din segmentele medulare T<sub>8</sub>—L<sub>3</sub>, intră în lanțul simpatic și apoi trec în ganglionii celiac și mezenterici, unde fac sinapsa, iar fibrele postganglionare, care ajung la intestin cu ramuri ale arterelor mezenterice, fac sinapsa cu neuroni ai plexurilor Meissner și Auerbach, sau se termină în vecinătatea fibrelor musculare netede, unde eliberează mediatorul lor (norepinefrina).

Inervația sensitivă parasimpatică și simpatică vehiculează impulsuri

provenite de la receptorii intestinali (chemo-, osmo-, mecano-, algoreceptori), prin fibre aferente care intră în constituția nervilor pneumogastriici și splanhnici. Prin aceste impulsuri este în mod obișnuit modulată motricitatea intestinală, în funcție de caracteristicile fizico-chimice ale conținutului intestinal. Dar multe fibre aferente sensitive au neuroni în plexul Meissner și se termină în special făcând sinapsă cu neuroni ai plexului Auerbach, prin aceste fibre realizându-se reflexele locale intestinale, mai ales motorii.

### Bibliografie selectivă

1. CODE C. F., HEIDEL W. — Alimentary Canal, în: „Handbook of Physiology”, vol. III — „Intestine”, Sect. 6, Amer. Physiol. Soc., Washington, 1968.
2. CRĂCIUN E. C. — Anatomie patologică, Edit. didactică și pedagogică, București, 1964.
3. FARQUHAR M. G., PALADE G. E. — *J. cell. Biol.*, 1963, 17, 375.
4. IAGNOV Z., REPCIUC E., RUSSU G. — Anatomia omului, Edit. medicală, București, 1958.
5. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Editions Villeurbanne, 1976.
6. WILLIAMSON R. C., CLAIR M. — *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, 1393.
7. WRIGHT N., WATSON A., MORLEY A., APPLETON D., MARKS J., DOUGLAS A. — *Gut*, 1973, 14, 603.

## Fiziologia intestinului subțire

Intestinul subțire deține multiple și complexe funcții fiziologice, printre care cele mai importante sînt cele implicate direct în procesele de digestie și absorbție. Lipsit de activitate secretorie digestivă propriu-zisă, intestinul subțire deține totuși rolul fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii „în perie” și cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultați prin acțiunea celorlalte enzime digestive, pînă la stadiul de monomeri. Procesele de absorbție, atît de strîns corelate cu cele digestive încît practic nici nu pot fi separate, se desfășoară în cea mai mare parte în intestinul subțire, chimul care trece prin valva ileoce-

cală fiind aproape lipsit de substanțe energogenetice sau plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie și absorbție necesită, pe de o parte, amestecul conținutului intestinal cu sucurile digestive și, pe de altă parte, propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală, acțiuni realizate prin mișcările intestinale de segmentare și, respectiv, peristaltice.

Intestinul subțire, prin elementele imunocompetente și prin sinteza de imunoglobuline, se apără contra diverselor antigene particulate (microbi, virusuri etc.), dar și contra unor antigene neparticulate (toxine etc.). Mecanismele imunologice sînt



completate și de alte mecanisme de apărare.

Diversele activități ale intestinului subțire sînt coordonate în primul rînd de plexurile intramurale, la rîndul lor, integrate și reglate de către sistemul vegetativ. Dar, prin hormoni secretați de către celulele sistemului APUD prezente în mucoasă, intestinul subțire posedă și un sistem propriu de reglare, probabil de importanță majoră, care coordonează atît întreaga activitate digestivă, cît și activitatea unor glande endocrine implicate în procesele de asimilație (4, 18).

### Funcția secretorie a intestinului subțire

Suprafața intestinului subțire, mult amplificată prin prezența valvulelor conivente, a vilozităților și a criptelor Lieberkühn, este acoperită de enterocite — celule epiteliale adaptate specific funcțiilor lor — rare celule caliciforme, celule Paneth și celule endocrine aparținînd sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcătuit din microvilozități — marginea „în perie” — amplifică și mai mult suprafața mucoasei, care ajunge la 200—500 m<sup>2</sup> (a se vedea „Anatomia funcțională a intestinului subțire”) (18).

Conform concepției clasice, glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime — suc intestinal —, avînd rolul de a desăvîrși digestia produșilor intermediari rezultați prin acțiunea enzimelor gastrice și pancreatice, pînă la constituenți simpli absorbabili de către vilozitățile intestinale. Cercetările recente au modificat radical această concepție, demonstrînd că funcția principală a glandelor intestinale este de a genera permanent celule, mai ales epiteliale, care le înlocuiesc pe cele de la virful

vilozităților ce se desprind continuu și cad în lumen unde sînt distruse (ciclul de viață al unei celule intestinale este de aproximativ 5 zile). Enzimele, care se presupunea că sînt secretate în suc intestinal, s-a dovedit că se găsesc inclavate în microvilozități, dar și în interiorul enterocitelor și hidrolizează constituenții alimentari în timp ce aceștia se absorb prin epiteliul intestinal (18).

Intestinul conține două tipuri de glande și anume: glandele Brunner, situate în submucoasă și localizate în primul rînd duodenal, deși la unii subiecți se extind și la jejunul superior, și glandele intestinale (criptele Lieberkühn), care se găsesc în mucoasă de-a lungul intestinului subțire.

Glandele Brunner prezintă o secreție bogată în mucus și bicarbonat, căreia i se atribuie rolul de a proteja mucoasa duodenală de acțiunea peptică a sucului gastric. Secreția acestor glande este declanșată de stimuli mecanici sau chimici care acționează asupra mucoasei duodenale, de factori nervoși (pneumogastriul) și de factori hormonal (secretina, CCK etc.). În schimb, stimularea simpaticului inhibează secreția glandelor Brunner, înlăturînd astfel principalii factori de apărare a mucoasei bulbului duodenal și favorizînd apariția ulcerelor peptice (a se vedea „Fiziopatologia ulcerului duodenal”).

Glandele intestinale (criptele Lieberkühn) se admite că ar secreta lichid extracelular aproape pur, cu pH variabil între 6,5 și 7, lichid care ar fi imediat absorbit de către vilozitățile intestinale. Această secreție hidro-electrolitică ar avea rolul de a dilua produșii de digestie și a izotomiza conținutul intestinal, favorizînd astfel absorbția.

Cantitatea și compoziția sucului intestinal sînt greu de evaluat prin tehnicile obișnuite, mai ales în condiții fiziologice. Recoltarea acestui



suc din anse intestinale izolate, cu ajutorul unor sonde cu dublu lumen, poate permite o evaluare corectă, dar extrem de dificilă, a secreției intestinale la nivelul diverselor segmente intestinale. Asemenea studii au dus la concluzia că secreția intestinală este de 20—30 ml/24 ore pe întreg intestinul (subțire și gros), compoziția fiind foarte variabilă de la un segment la altul. Obişnuit se determină compoziția sucului intestinal care rezultă prin bilanțul dintre fluxul dinspre lumen spre sînge (absorbție) și fluxul de sens invers (secreție). După opinia unor autori aceste fluxuri ar avea valori foarte crescute și anume s-ar secreta o cantitate de aproximativ 2 000 ml/24 ore, care însă ar fi absorbită în cea mai mare parte, de aceea se preconizează chiar renunțarea la noțiunea de secreție intestinală.

Funcția secretorie intestinală sau exorbția, cum o denumesc Code și Creamer pentru a o diferenția de absorbție, s-ar realiza prin zonele situate între membranele adiacente ale enterocitelor și ar fi reglată de anumiți receptori, mai ales osmoreceptori, situați în aceste zone. Prin acest mecanism prezența în lumenul intestinal a unei soluții hiperosmolare atrage o cantitate crescută de apă. Redusă în condiții fiziologice, exorbția poate fi dereglată în anumite situații patologice, provocînd afluxuri crescute de apă, electroliți și substanțe proteice în lumenul intestinal. Una din aceste stări, cunoscută sub denumirea de sindromul choleriform, poate provoca eliminări de apă de peste 10 l/24 ore în lumenul intestinal. Alte implicații ale deteriorării funcției de exorbție intestinală vor fi prezentate în capitolul exsudației intestinale.

Lichidul intestinal este izoosmotic cu plasma și conține  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  și anionii totali în concentrații con-

stante, similare celor plasmatică. Concentrațiile  $\text{Cl}^-$  și ale  $\text{HCO}_3^-$  se află în relații inverse; în jejun concentrația  $\text{HCO}_3^-$  este mai mică decît în plasmă, iar în ileon este mai mare. În lichidul intestinal se mai găsește mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantități de proteine plasmatică și IgA secretor, conținînd piesa de transfer secretată de celulele epitelului intestinal.

Rolul secreției intestinale în procesele de digestie intraluminală este minor sau chiar nul. Digestia intraluminală este asigurată de enzimele pancreatice, secreția biliară și factorii specifici intraluminali, iar activitatea extrem de slabă amilolitică, proteolitică și lipolitică a secreției intestinale provine din degradarea celulelor intestinale descumate în lumen. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secrețiile intestinale, ci *in situ* la nivelul polului apical enterocitar și al „marginii în perie“ (a se vedea capitolul „Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului“). Singura enzimă secretată de celulele criptelor Lieberkühn în lichidul intestinal este enterokinaza, care activează în lumenul intestinal tripsinogenul în tripsină. Cercetări recente sugerează însă că și enterokinaza ar fi o enzimă a „marginii în perie“ enterocitare.

### Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului subțire

Privite pînă de curînd separate una de cealaltă, aceste două funcții de bază pentru „importul materiei“ (Rainer) sînt în realitate strîns corelate și foarte dificil de separat. La această concluzie contribuie și datele recente privind rolul neînsemnat al secreției intestinale în cadrul digestiei intraluminală, care se realizează integral de către secrețiile



bilio-pancreatice. Noțiunile de receptori și transportori membranari, bine conturate actualmente, subliniază complexitatea relațiilor dintre conținutul intraluminal și peretele intestinal (14).

Digestia alimentelor ingerate și absorbția produsilor simpli rezultați prin acest proces sînt funcții fundamentale ale intestinului subțire. Pînă în duoden alimentele au suferit doar modificări chimice reduse, în stomac fiind începută digestia glucidelor și a proteinelor și realizîndu-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru adevărata digestie, care are loc în intestinul subțire, sub acțiunea enzimelor sucului pancreatic — *digestia intraluminală* — și a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare — *digestia membranară* (5, 14).

Studiile histoenzimologice ale mucoasei intestinale și ale microvilozităților au evidențiat prezența unor complexe enzimatice deosebit de active, care pot degrada constituenții alimentari pînă la produși simpli absorbabili. Aceste enzime, localizate în special la nivelul polului apical, al glicocalixului și al „marginii în perie” a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităților (deci în celulele mature), sînt sintetizate de către enterocite și fac parte integrantă din membrana lor. Timpul de semiviață al unor enzime ale „marginii în perie” (oligozaharidazele) este mai scurt decît al întregii celule, de aceea se admite că distrugerea și resinteza acestor enzime de suprafață au loc de mai multe ori în timpul vieții enterocitului. Studiile experimentale au precizat că posibilitățile digestiei intraluminală sînt relativ limitate și strîns corelate cu cele ale digestiei membranare. Unele substanțe alimentare, digerate parțial în lumen sub acțiunea enzimelor pancreatice, sînt hidrolizate în continuare de că-

tre enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanțe sînt preluate aproape nedigerate și digestia lor se realizează complet de către enzimele de la nivelul „marginii în perie” și al glicocalixului (14).

Produsii rezultați sub acțiunea diverselor hidrolaze digestive pentru a putea fi metabolizați trebuie să treacă din intestin în sînge. Transportul (absorbția) acestor produși are loc aproape în totalitate în intestinul subțire și se realizează printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagit de lichide, glicocalixul care acoperă microvilii, membrana enterocitară, citoplasma, membranele laterale și/sau bazală enterocitare, lichidele intercélulare, membrana bazală a capilarului și endoteliului vascular sanguin sau limfatic (41, 45, 46, 47). Stratul neagit de apă („unstirred layer”), avînd la om grosimea de aproximativ 1 mm, acoperă suprafața luminală enterocitară și reprezintă o barieră pentru difuziunea unor substanțe dizolvate și mai ales a celor particulare, putînd afecta uneori rata digestiei și a absorbției lor. Glicocalixul este constituit dintr-o împîslire de filamente glicoproteice, care se inseră pe fața externă a membranei apicale între și deasupra microvilozităților. Sintetizate de enterocite, filamentele glicoproteice, spre deosebire de mucus, nu pot fi separate de suprafața celulară. Rolul lor la nivelul celulelor intestinale ale mamiferelor nu este încă total lămurit, dar probabil că se comportă ca un filtru, în care continuă procesele de digestie în timpul cît anumiți constituenți intraluminali difuzează lent spre membrana enterocitară. Aceste procese se realizează de către hidrolazele intraluminală care, fiind încărcate electropozitiv, sînt atrase și fixate pe filamentele glicocalixului



avind încărcătură electrică negativă la pH aproape de neutralitate. Membrana „marginii în perie“ a enterocitului apare la microscopul electronic a fi formată din 3 straturi și anume: 2 straturi protidice, între care este un strat de lipide (în special steroli și fosfolipide). S-au propus mai multe modele de organizare a membranei apicale, unul dintre ele fiind cel al „mozaicului fluid“, conform căruia matricea mozaicului ar fi constituită dintr-un dublu strat de fosfolipide pe care se disting două tipuri de proteine; unele periferice, legate lax prin legături electrostatice care se pot desface cu ușurință (dihidrolazele „marginii în perie“), altele, proteine de structură, încastate în membrană și deținând roluri de enzime, transportori, sau de a realiza pori (fosfataza alcalină,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza, enzimele de sinteză). Acest model corespunde cel mai bine fenomenelor biologice sau funcțiilor membranei plasmactice enterocitare (14, 44).

Transportul lichidelor și al substanțelor dizolvate prin membrana apicală enterocitară se face prin mai multe mecanisme fizico-chimice (46). La nivelul celulelor de la baza microvililor, mecanismul pentru absorbția proteinelor și a lipidelor probabil că este micropinocitoza (44).

În celulele mai evolute absorbția are loc prin difuziune simplă sau facilitată și transport activ.

*Difuziunea pasivă*, primul mecanism de transport transmembranar studiat în detaliu, constă în traversarea particulelor prin membrana celulară sau pe la nivelul joncțiunilor intercelulare, pe baza gradientului de concentrație al substanței de o parte și de cealaltă a membranei. Dimensiunile moleculare și liposolubilitatea lor influențează rata difuziunii pasive a substanțelor dizolvate, iar în cazul ionilor, care se absorb prin același mecanism, o importanță

deosebită au încărcătura lor electrică și diferența de potențial între o față și cealaltă a membranei. Potențialul luminal, care este obișnuit negativ față de sânge, va atrage cationii și va respinge anionii, iar permeabilitatea relativă a epiteliului intestinal pentru ioni va determina viteza de mișcare a unui anumit ion prin membrana enterocitară ca răspuns la un anumit gradient electric. Asupra ionilor acționează simultan atât un gradient electric cât și unul chimic, suma lor constituind forța globală de care depinde difuziunea fiecărui ion. Pentru un ion monovalent un potențial de 60 mV este echivalent cu o diferență de concentrație de 1/10 sau, cu alte cuvinte, un potențial de 60 mV va produce difuziunea pasivă a unui ion printr-o membrană la fel de repede ca o diferență de concentrație de 10 ori. Difuziunea pasivă are loc atât timp cât există o diferență de concentrație pe cele două suprafețe ale membranei și încetează când această diferență dispăre.

*Difuziunea facilitată* se face de asemenea fără consum de energie și constă în transportul unei substanțe dizolvate, dintr-o regiune în care concentrația ei este mai ridicată, spre o regiune în care concentrația este mai scăzută. Transportul se face, deci, de-a lungul unui gradient de concentrație sau al unui gradient electric și continuă până ce se ajunge la o stare de echilibru. Comparativ cu difuziunea pasivă, difuziunea facilitată ajunge mai repede la starea de echilibru și transportul poate fi foarte specific (fig. 137).

*Transportul activ* constă în deplasarea unei substanțe în contra unui gradient de concentrație sau electric și de aceea necesită un consum energetic. Energia necesară funcționării acestui mecanism este furnizată de metabolismul celular, de aceea transportul activ al unei substanțe înce-



tează în condiții de anoxie sau ca urmare a administrării unor substanțe care afectează metabolismul (fig. 137).

Atît difuziunea facilitată cît și transportul activ se admite că se realizează cu ajutorul unor „cărăuși”,

duși în celulă, complexul se disociază și  $\text{Na}^+$  este expulzat prin membranele laterocelulare ale enterocitelor de către o pompă de  $\text{Na}^+$ , care reprezintă deci un al doilea sistem de cărăuși, iar glucoza sau aminoacidul

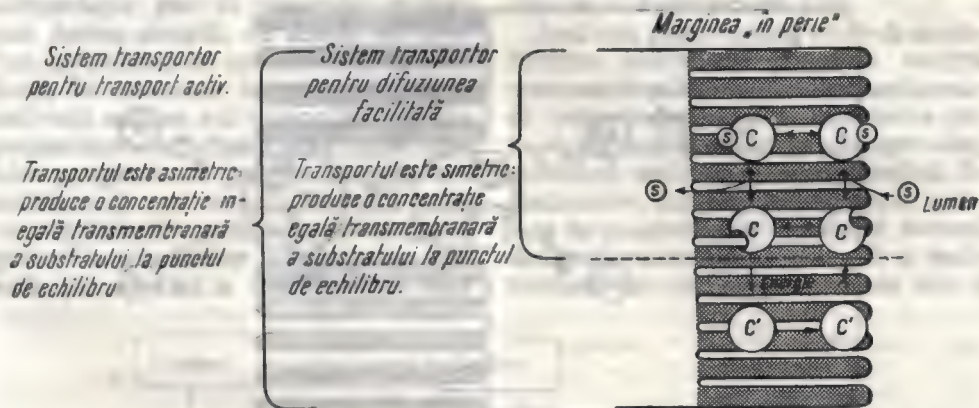


Fig. 137 — Schema unui sistem ipotetic de transport mediat. În difuziunea facilitată, transportorul C se combină cu substratul S la suprafața luminală, complexul SC difuzează prin matricea lipidică a membranei spre fața citoplasmică a membranei unde C și S se separă, S intră în citoplasmă și C difuzează din nou spre suprafața luminală a membranei. Sistemul este complet reversibil. În transportul activ reacția se echilibrează asimetric, din cauză că odată disociat complexul SC pe partea citoplasmatică a membranei C suferă unele modificări chimice și se transformă în C' care nu mai poate forma un complex cu S la suprafața citoplasmatică, ci retrodifuzează la suprafața luminală a membranei, unde suferă unele modificări chimice și se retransformă în C. Transformările chimice ale C în C' se presupune că sînt procese ce consumă energie (reprodusă după Castro G. A., 1977).

care se combină cu molecula de transportat la o suprafață a moleculei formînd un complex, care, fiind solubil în stratul lipidic al membranei, poate intra în celulă, unde complexul se disociază și substanța respectivă este eliberată (fig. 138). Astfel, pot străbate membranele celulare moleculele insolubile în lipide și prea mari ca să poată intra prin canalele apoase. În transportul unor hexoze (glucoză, galactoză) și al majorității aminoacizilor liberi se preconizează intervenția unui cărăuș, care se leagă atît de molecula de transportat cît și de  $\text{Na}^+$ , formînd un complex ternar ( $\text{Na}^+$ -cărăuș-glucoză); (Fig. 139). După ce ambii constituenți sînt intro-

se acumulează progresiv în celulă pînă ce se stabilește un gradient de concentrație, care favorizează difuziunea prin membranele bazolaterale în spațiile intercelulare și de aici în

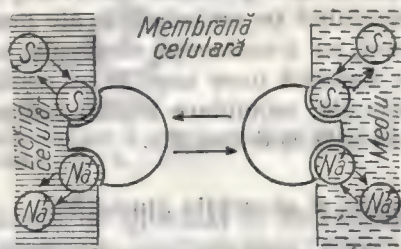


Fig. 138 — Model de transportor mobil cu două situsuri, unul specific pentru substrat altul specific pentru  $\text{Na}^+$  (reprodusă după Crane R. K., 1965).

singe. Nu se cunoaște încă mecanismul fizic prin care acționează cărașul pentru a realiza translocarea moleculelor. După anumite opinii cărașul în întregime sau doar parțial ar pătrunde prin membrană, împreună

60% din total), dizaharide (zaharoza aproximativ 30% din total și lactoză, importantă mai ales la copii) și restul monozaharide (hexoze: glucoză, fructoză, și pentoze: riboză, ribuloză, xiloză).

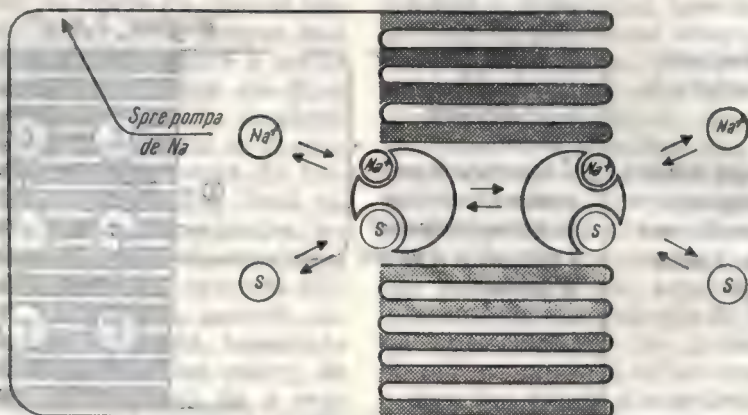


Fig. 139 — Schema unui sistem de transportori  $\text{Na}^+$ -dependent pentru substanțe hidrosolubile. Energia sistemului provine de la o pompă ATP-dependentă care menține gradientul  $\text{Na}^+$ , favorizând intrarea  $\text{Na}^+$  în celulă concomitent cu cotransportul substratului S. Când  $\text{Na}^+$  este pompat din celulă, este transportat mai mult  $\text{Na}^+$  din lumen și substratul cuprins într-un complex ternar este cotransportat, ajungându-se la o concentrație intracelulară a substratului superioară celei extracelulare. Un asemenea sistem poate explica transportul glucozei și al diversilor aminoacizi (reprodus după Castro, G. A., 1977).

cu molecula pe care a legat-o, după alte opinii cărașul ar fi un canal prin membrana celulară cu situsuri fixe de legare, de-a lungul cărora se mișcă molecula de translocat, sau cărașul ar fi o proteină inclavată, dar proeminând pe ambele fețe ale membranei, iar translocția moleculei s-ar face datorită unor modificări conformaționale, secundare legării moleculei de cărașul specific.

### Digestia și absorbția glucidelor

În alimentație obișnuită glucidele sînt reprezentate mai ales de polizaharide (amidon și glicogen, care împreună constituie aproximativ 50—

Amidonul, avînd greutate moleculară variabilă între 50 000 și cîteva milioane, este format din două polizaharide: amiloză, un polimer constituit din molecule de glucoză unite în lanț prin legături glucozidice 1—4 și amilopectină, care, în afara legăturilor 1—4, la fiecare 24—30 molecule de glucoză unite în lanț prezintă o ramificație cu legătură 1—6. Glicogenul seamănă ca structură moleculară cu amilopectina, dar ramificația cu legătură 1—6 se găsește la fiecare 12 molecule de glucoză. Zaharoza (sucroza) este un dizaharid format din glucoză și fructoză, lactoza este alcătuită din glucoză și galactoză, iar trehaloza, constituent alimentar rar, este un dimer al gluco-



zei. Alimentația mai cuprinde fibrele alimentare — celuloze și hemiceluloze —, care la om nu sînt digerabile, dar la ierbivore sînt hidrolizate de  $\beta$ -amilaze.

Compușii glucidici complecși din alimentație pot fi absorbiți numai sub forma simplă, de aceea vor trebui hidrolizați în constituenții lor de bază. În cavitatea bucală  $\alpha$ -amilaza salivară are un rol minor în digestia polizaharidelor, funcția sa fiind mai ales pregătitoare pentru etapele următoare (a se vedea „Secreția salivară”). Detaliile privind această „pregătire” a glucidelor în cavitatea bucală (în special a amidonului) sînt

zaharidelor pentru digestia intestinală. În intestin digestia macromoleculilor glucidice este efectuată de către  $\alpha$ -amilaza pancreatică, atît intraluminal cît mai ales la nivelul glicocalixului, printre filamentele cărora se află dispersată (24).

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă asupra macromoleculilor glucidice, acționează asupra legăturilor interioare tip 1—4 ale amidonului și glicogenului, eliberînd amiloză și amilopectină. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză (un diholozid format din două molecule de glucoză) și maltotrioză (un triholozid format din 3

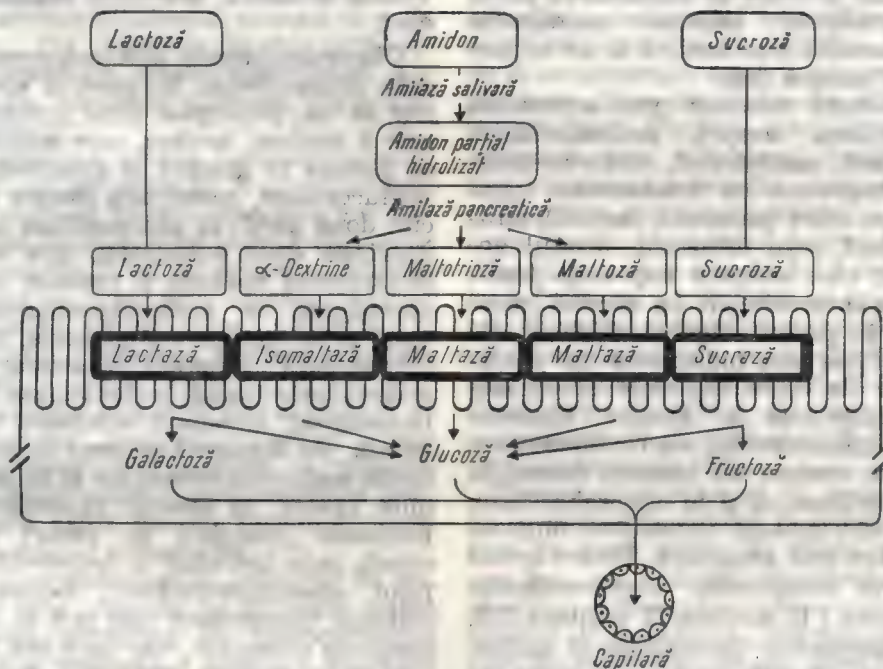


Fig. 140 — Schema digestiei luminale și membranare a amidonului și dizaharidelor (reprodusă după Castro G. A., 1977).

extrem de contradictorii. Sucul gastric, prin HCl și pepsină, care dizolvă parțial învelișurile, dilacerează fibrele musculare și rupe celuloza care înconjoară granulele de amidon, realizează de asemenea pregătirea poli-

molecule de glucoză) și hidrolizează de asemenea amilopectina, eliberînd maltoză, maltotrioză și dextrine-limită, compuși în formă de Y alcătuiți din 5—6 molecule de glucoză (fig. 140). Sub acțiunea amilazei se

formează prin hidroliza amidonului 70% maltooligozaharide (din care 40% maltoză, 25% maltotrioză și 5% oligozaharide cu 4—9 molecule de glucoză) și 30% dextrine-limită. Deoarece  $\alpha$ -amilaza are activitate foarte slabă (contestată chiar) asupra legăturilor 1—4 exterioare ale moleculei, în condiții fiziologice nu se formează glucoză în lumenul intestinal. Acțiunea amilazei pancreatice este foarte rapidă și foarte puternică, de aceea cantitatea de enzimă necesară pentru a realiza digestia intraluminală, este relativ mică. Aceasta explică absența unei malabsorbții glucidice datorită maldigestiei intraluminală, precum și constatarea că în pancreatitele cronice maldigestia amidonului este tardivă și de importanță minoră (24).

Produsul rezultat prin activitatea  $\alpha$ -amilazei asupra polizaharidelor (maltoză, maltotrioză, dextrine-limită), împreună cu dizaharidele ingerate ca atare (zaharoză, lactoză), străbat lent, prin difuziune, stratul negat care acoperă suprafața luminală a enterocitelor. La nivelul „marginii în perie” oligoholozidele și diholozidele sunt hidrolizate în continuare de către enzimele sintetizate de enterocite și atașate filamentelor glicocalixului microvilozităților. Aceste enzime nu constau numai în dizaharidaze, ci și în oligozaharidaze, care hidrolizează moleculele oligozaharidice mai complexe. Dintre aceste enzime menționăm:  $\alpha$ -glucozidazele (maltaza I b, maltaza II, maltaza III),  $\alpha$ -dextrinazele (izomaltaza și maltaza I a),  $\beta$ -galactidaza (lactaza) și  $\beta$ -fructofuranozidaza. Trebuie subliniat că au fost identificate numeroase izoenzime ale fiecăreia dintre enzimele menționate. Astfel lactaza are 3 izoenzime relativ bine cunoscute: lactaza I, neutră, situată la nivelul „marginii în perie” a membranei enterocitare, având pH optim de acțiune

între 5,5 și 6, activă asupra lactozei și a  $\beta$ -galactozidelor sintetice; lactaza II, acidă, prezentă în lisosomii din zona apicală a enterocitului având pH optim de acțiune 4,5, activă de asemenea asupra lactozei și a  $\beta$ -galactozidelor sintetice și lactaza III, decelată în citoplasma din zona proximală a enterocitului, activă la pH 5,5—6, cu efect exclusiv asupra  $\beta$ -galactozidelor sintetice. Dintre aceste izoenzime lactaza I are efectele cele mai prompte și mai puternice asupra lactozei din lapte. Identificarea a numeroase izoenzime a impus utilizarea termenului de activitate enzimatică (de exemplu activitatea lactazică, activitate maltazică etc.).

Oligozaharidazele sînt macromolecule glicoproteice, în general specifice la om, principale fiind următoarele 6 enzime: lactaza, care scindează lactoza în glucoză și galactoză; 2  $\alpha$ -glucozidaze, constituite fiecare din cîte două părți: a) glucoamilaza care cuprinde două subunități, una care hidrolizează maltoza și cealaltă care degradează și maltooligozaharidele mari și b) sucraza- $\alpha$ -dextrinaza, care hidrolizează zaharaza (sucraza) și  $\alpha$ -dextrinele-limită ( $\alpha$ -dextrinaza sau izomaltaza); trehalaza scindează trehaloza, un diholozid prezent în țesuturile multor nevertebrate și în anumite plante, în special în ciuperci. Enzimele „marginii în perie” pot scinda prin hidroliză și hexozodifosfatul, adenozintrifosfatul,  $\alpha$ -glicerofosfatul, constituenți mai rari în alimentația obișnuită, dar care pot deriva prin digestie din alte glucide.

Oligozaharidazele au activitate maximă în jejun și sînt absente din colon. Activitatea enzimatică se evidențiază numai după ce enterocitele ies din criptele Lieberkühn și apoi se accentuează pe măsură ce aceste celule ajung spre vîrfurile vilozităților. Sintetizate în citoplasma enterocita-



ră, olizoharidazele migrează spre „marginii în perie“, pe parcurs căpătând componența glucidică a moleculei lor (24).

Nu se cunosc mecanismele de transport ale moleculelor glucidice din lumenul intestinal pînă la nivelul „marginii în perie“ a enterocitelor, după cum nu sînt cunoscute cu precizie nici modalitățile de acțiune ale zaharidazelor asupra moleculelor de amiloză, amilopectină, glicogen, lactoză și sucroză, ajunse la nivelul polului apical al enterocitelor (16). Ceva mai bine se cunosc acțiunile dizaharidazelor (lactaze, sucraze și maltaza II), care au un rol important nu numai în scindarea moleculelor dizaharidice de lactoză, sucroză și maltoză, dar probabil și în dirijarea transportului intraenterocitar al hexozelor rezultate (glucoză, galactoză, fructoză).

Viteza de acțiune a dizaharidazelor este atît de mare încît nu constituie un obstacol pentru absorbția lor. Soluțiile de sucroză și lactoză perfuzate în intestin la om se resorb cu aceeași viteză ca și soluțiile egale de monozaharide constitutive (glucoză și fructoză, respectiv, glucoză și galactoză).

Digestia glucidică intraluminală și la nivelul „marginii în perie“ a enterocitelor este maximă în primele 3 anse jejunale și apoi descrește progresiv către ileonul terminal, unde este foarte redusă (36).

Oligozaharidazele „marginii în perie“ sînt crescute de anumite tratamente (vitamina D, glucocorticoizi etc.) și prezintă o oarecare adaptare în funcție de regimul alimentar. Astfel lactaza, enzimă extrem de activă la animalul nou-născut, tinde să dispară după înțărcat, dar, dacă șobolanul este menținut pe un regim lactat, după 8—10 săptămîni activitatea lactazică crește din nou. Adaptarea lactazică este absentă la om, la care s-a descris o adaptare a activității

sucrazice la conținutul în zahăr al rației. Adaptarea se produce în 2—5 zile (timpul necesar pentru reînnoirea celulelor intestinale), sugerînd o acțiune asupra celulelor nediferențiate ale criptelor.

Parte din monozaharidele rezultate difuzează înapoi în lumenul intestinal, dar cea mai mare parte a glucozei, galactozei și fructozei este absorbită. La nivelul membranei enterocitare a polului apical, transportori specifici introduc glucoza și galactoză în celule, printr-un mecanism activ, consumator de energie și stochează aceste hexoze în celule pentru o perioadă scurtă. Mecanismele active de transport — după unii autori dizaharidazele — acționează împotriva gradientelor osmotice și electrice, deci, de la concentrația mică la concentrația mare. Spre deosebire de glucoză și galactoză, fructoza este adusă în enterocit prin difuziune facilitată, fără consum energetic, respectînd gradientele osmotice și electrice. Din acest motiv transportul intraenterocitar al fructozei este de 3—6 ori mai lent decît cel al glucozei și galactozei. Blocarea activității metabolice a celulelor intestinale cu 2,4-dinitrofenol, florizină sau ouabaină, duce la diminuarea absorbției și, consecutiv, a cantității de glucoză stocată în celulele intestinale (36).

Transportul glucozei și galactozei de la suprafața celulei în interior se face în două etape: în prima etapă are loc, cu ajutorul transportorilor specifici, deplasarea moleculelor respective de la nivelul „marginii în perie“ în interiorul celulei intestinale, iar în a doua etapă, hexozele respective ajung în circulație, prin difuziune la nivelul membranei bazale. Probabil că același transportor comun pentru glucoză și galactoză intervine în transportul acestor hexoze, atît de la exterior în interior, cît și către mediul sanguin. Alți autori susțin însă că, întrucît conținutul în glucoză



al enterocitului depășește de 2—15 ori pe cel al conținutului intestinal, deci, și pe cel plasmatic, transferul glucozei spre spațiile interstițiale și de aici în capilare s-ar face pasiv pe baza gradientului de concentrație.

Glucoza și galactoza intră în competiție pentru transportorul comun, atunci când sînt prezente simultan în conținutul intestinal (36). Unele cercetări sugerează că ar fi vorba de o competiție, nu pentru transportor, ci pentru furnizarea de energie. Mecanismul de transport competitiv este prezent în special în jejun și complet absent la nivelul ileonului, unde hidrolizarea lactozei este terminată. Transportul intracelular al glucozei și galactozei se supune legii Michaelis-Menten, conform căreia „combinația moleculei transportate cu ajutorul unui transportor este reversibilă, iar deplasarea intracelulară de la un pol al celulei la celălalt duce treptat la eliberarea transportorului din legătura sa cu elementul transportat” (White, 1964). Deoarece afinitatea glucozei pentru transportor este dublă față de cea a galactozei, rezultă că mecanismul competitiv al acestor hexoze acționează de regulă în favoarea glucozei. Când glucoza lipsește din mediul absorbabil, absorbția galactozei se face conform unei curbe hiperbolice, similară cu cea a glucozei, deci, cu aceeași viteză de transport. Fructoza, transportată prin difuziune facilitată, nu competiționează cu glucoza și galactoza pentru mecanismul de transport activ.

Un element care influențează puternic absorbția glucozei este  $\text{Na}^+$ . Concentrația  $\text{Na}^+$  în lumenul jejunal este în medie de 100—140 mEq/l, iar în celulele intestinale de 50 mEq/l, deoarece ionul se deplasează foarte repede din interiorul enterocitelor în spațiile interstițiale unde este depozitat (28). Gradientul osmotic explică doar parțial trecerea sodiului din lu-

menul intestinal în enterocite, în acest proces intervenind și un gradient electric. Într-adevăr, între zona apicală a membranei enterocitare și lumenul intestinal există o diferență de potențial de 10 mV, citoplasma acestor celule fiind puternic electro-negativă. Sodiul este adus din exteriorul enterocitului în interior, cu ajutorul unor transportori care sînt comuni și pentru transportul glucozei și galactozei. Sistemul transportor- $\text{Na}^+$ -glucoză circulă din exteriorul în interiorul enterocitului, dar cantitatea de glucoză transportată este cu mult mai mare decît cea de  $\text{Na}^+$  (28). Zona moleculară a glucozei, care se cuplează cu transportorul respectiv (dizaharidazic?), este grupul  $\text{OH}^-$ , situat la nivelul  $\text{C}_2$ .

Studii *in vitro* arată că  $\text{Na}^+$  mai are și funcția de a permeabiliza mucoasa intestinală pentru pătrunderea glucozei și straturile suprapuse de apă („unstirred layer”) pentru oligozaharide.

În interiorul enterocitului  $\text{Na}^+$  se desface de transportor, este depozitat temporar în regiunile laterale ale citoplasmei acestuia, care funcționează ca o veritabilă pompă (pompa de sodiu). De la acest nivel  $\text{Na}^+$  trece în spațiile interstițiale, prin mecanisme de membrană, încă insuficient clarificate. Glucoza se desface de asemenea de transportor și este depozitată difuz în enterocit. Transportorul se reîntoarce apoi în exteriorul celulei și reia ciclul fixare-transport. Energia necesară pentru transferul glucozei din mediul extracelular în celule este consumată pentru expulzia extracelulară a  $\text{Na}^+$ , contra gradientului de concentrație, datorită  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei (ipoteza Crane). Aproximativ 10% din glucoza depozitată temporar în enterocite este oxidată și folosită pentru nevoile metabolice celulare, rezultînd un excedent de acid lactic care intră apoi în circulația portală, iar restul



de glucoză trece în circulația venoasă portală ca atare.

Detalii privind absorbția glucozei au putut fi obținute prin studiile pe anse blocate, în care există un catar cu lumen dublu și în care se introduce glucoză, amestecată cu un marker neabsorbabil (polietilenglicol). Absorbția glucozei s-a dovedit a fi de 3 ori mai mare în duoden decât în jejun și de 3 ori mai mare în jejun decât în ileon, capacitatea maximă de absorbție fiind de 4 mM/min în duoden, 1,3 mM/min în jejun și 0,4 mM/min în ileon. Din aceste cifre rezultă că intestinul subțire are o capacitate imensă de a absorbi glucoza. (4 kg/24 ore).

Digestia lactozei, absorbția glucozei și galactozei se fac în cele 2/3 superioare ale vilozităților, în timp ce la nivelul criptelor Lieberkühn această activitate este nulă.

Se pare că există doar un control redus al absorbției glucozei din intestin, deși s-au adus dovezi că osmo- și chemoreceptorii din intestinul superior ar controla motilitatea și evacuarea stomacului printr-un mecanism de *feedback* negativ, mediat probabil hormonal. Astfel, s-a arătat

că dacă se introduc în stomac 750 ml dintr-o soluție de citrat, ea se evacuează în intestin în 30 minute, iar dacă se adaugă în soluție glucoză sau zaharoză volumul de soluție evacuat în aceeași perioadă de timp este invers proporțional cu concentrația zahărului. Probabil că prin acest mecanism este controlată asimilarea glucidelor de către intestin.

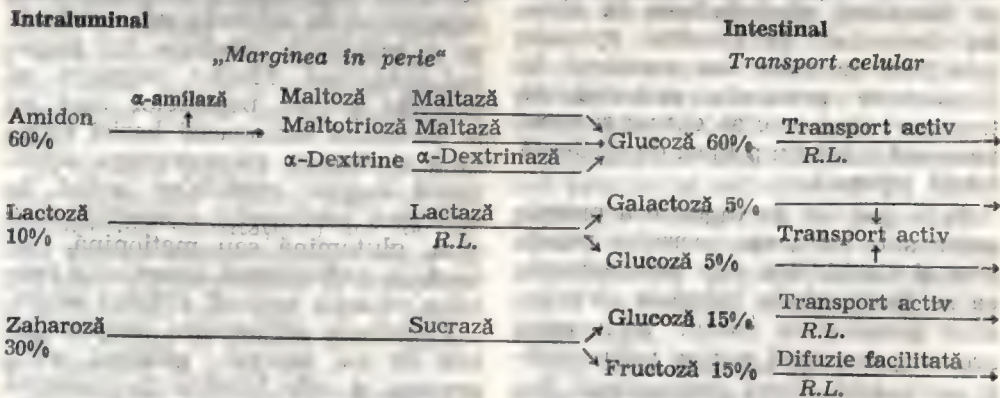
Fructoza este absorbită pasiv, deci, fără consum de energie, pe baza gradientului de presiune osmotică din lumenul intestinal în enterocite. Transformarea fructozei în glucoză are loc în condiții experimentale prin fazele: fructoză → glucoză-6-fosfat → defosforilare (glucoză-6-fosfatază) → glucoză liberă. La om echipamentul enzimatic necesar pentru a parcurge aceste etape este foarte slab reprezentat, de aceea este probabil că fructoza este absorbită ca atare și doar o mică parte este transformată în glucoză.

În tabelul XVIII sînt schematizate digestia și absorbția glucidelor.

Glucidele neabsorbite în intestinul subțire sînt supuse în colon acțiunii florei colice, care le transformă în acizi grași cu lanț scurt (propionic,

**TABELUL XVIII**

**DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA HIDRAȚILOR DE CARBON**  
(REPRODUS DUPĂ WATSON D. W. ȘI SODEMAN W. A. 1979)



R.L. — Rate Limiting (cu rată limitată).

butirie etc.), principalii anioni ai fecalelor. Acești compuși sînt în parte resorbiți, în parte catabolizați în  $\text{CO}_2$ , iar în cursul diareelor la copii sînt eliminați în cantități crescute prin scaun.

Adîncirea studiilor privind mecanismele de digestie și transport a di- și monozaharidelor a contribuit enorm la înțelegerea unor situații patologice, în care datorită unor deficiente genetice se produce malabsorbția acestor substanțe.

### Digestia și absorbția proteinelor

Proteinele din intestinul subțire au 4 surse: alimentele (60—90 g/24 ore), sucurile digestive (circa 30 g/24 ore), celulele intestinale descumate (aproximativ 250 g zilnic cu un conținut de 25 g/24 ore) și pierderile plasmatice intestinale și secreția de către plasmocite a IgA (circa 2—4 g/24 ore). Proteinele alimentare și cele din surse endogene sînt hidrolizate similar de către enzimele digestive, produșii finali rezultați din transformarea proteinelor fiind absorbiți în proporție de 90—95%. Procesul de digestie și absorbție a proteinelor este extrem de activ, zona optimă unde acestea acționează fiind primii 80—100 cm din jejun, o mai mică parte din funcția de transport proteic (circa 10—15%) efectuîndu-se la nivelul ileonului. În condiții speciale (afecțiuni jejunale sau excedent de alimentație proteică), procesul de transport ileal este accentuat și compensează mult timp lipsa de eficiență totală jejunală.

Faza gastrică de digestie a proteinelor sub influența secreției pepsinice și clorhidrice este neînsemnată, ea se limitează la hidroliza structurilor proteice ce conțin aminoacizi aromați, rezultînd puține polipeptide și aminoacizi. După gastrectomii întinse sau în gastritele severe, digestia

proteinelor nu este afectată de lipsa pregătirii lor în stomac.

Etapele importante de digestie a proteinelor se realizează atît în lumenul intestinal (jejunal), sub influența enzimelor proteolitice pancreatice, cit și la nivelul apexului enterocitar („marginea în perie“), produșii finali de degradare fiind aminoacizii simpli sau diaminoacizii (43).

Enzimele pancreatice care acționează asupra proteinelor sînt de două tipuri și anume: exopeptidaze (carboxipeptidaza A și B) și endopeptidaze (tripsina, chimotripsina și elastaza). Carboxipeptidaza A acționează asupra structurilor periferice peptidice, mai ales a acelor peptide care au la capătul C terminal aminoacizi aromatici și aminoacizi alifatici neutri. Efectul acestei exopeptidaze este optim la nivelul structurilor terminale din moleculă, care prezintă și un grup carboxilic liber. Carboxipeptidaza B acționează la exteriorul structurilor proteice ce conțin acizi aminați bazici la capătul carboxilic terminal. Endopeptidazele acționează asupra legăturilor interioare ale proteinelor, precum și asupra unor lanțuri laterale ale acestora. Tripsina, principala enzimă proteolitică pancreatică de tip endopeptidazic, provine din activarea tripsinogenului de către enterokinază, procesul de deblocare a activării fiind determinat de scăderea sub nivel critic a activității tripsinice din lumenul intestinal. Efectul tripsinei se exercită asupra peptidelor care au în structură aminoacizi bazici (arginină și lizină), chimotripsina acționează asupra peptidelor avînd în structură aminoacizi aromatici, leucină, glutamină sau metionină, iar elastaza hidrolizează structurile proteice cu acizi aminați alifatici neutri.

Proteinele alimentare simple (albuz de ou, cazeină, gelatină etc.), precum și cele învelite în cimentul conjunctiv (fibrele musculare din



carne și pește), sînt hidrolizate în di- și tripeptide de către enzimele pancreatice (tripsină, chimotripsină, carboxipeptidaze); nucleoproteinele din nucleu sînt degradate de către nucleazele pancreatice, iar tendoanele și fasciile mari conjunctive sînt doar parțial digerate de către collagenaza pancreatică, cea mai mare parte fiind digerate de către bacteriile colice.

Digestia intraluminală este incompletă și inegală, unii aminoacizi bazici (arginina, lizina) și neutri (valina, fenilalanina, tirozina, metionina, leucina) fiind ușor desprinși din substraturi, în timp ce glicocolul, iminoacizii (prolina, hidroxiprolina), aminoacizii hidroxisubstituiți (serina, treonina) și cei dicarboxilici (acizii aspartic și glutamic) sînt în cea mai mare parte prinși în legături peptidice și se absorb ca di- tri- și oligopeptide (3).

Rezultatul activității enzimelor proteolitice pancreatice va fi, deci, degradarea moleculelor peptidice complexe în forme mai simplificate — oligopeptidele, precum și puțini aminoacizi.

Oligopeptidele, rezultate din digestia pancreatică, conțin în medie 8—10 molecule de acizi aminați simpli. Ele sînt transportate foarte activ și rapid la nivelul enterocitelor, prin mecanisme încă necunoscute. Digestia oligopeptidelor este finisată la nivelul „marginii în perie” a enterocitelor și în zona apicală a citoplasmei acestora, unde se găsesc numeroase enzime de tip oligopeptidazic.

La nivelul polului apical al celulelor intestinale mature (cele 2/3 superioare ale vilozităților) are loc un vast proces enzimatic, care duce la hidroliza oligopeptidelor în dipeptide și aminoacizi, care apoi vor fi introduși în celulă la nivelul unor receptori specifici (1, 2, 15, 32).

Activitatea enzimatică oligopeptidazică de la nivelul „marginii în

perie” vilozitare are proprietatea de a hidroliza oligopeptidele avînd în structură aminoacizi alifatici sau aromatici, pe care le transformă în structuri cu 3—2 aminoacizi. Se cunosc două grupe de hidrolaze care acționează asupra oligopeptidelor la nivelul „marginii în perie” și anume: amino oligopeptidazele, care desprind aminoacizii din capătul  $\text{NH}_2$ -terminal al oligopeptidelor, pînă ce rămîne un dipeptid sau un rest cu mai mulți aminoacizi, dintre care unul este prolină (din cauza afinității reduse a acestor enzime pentru grupele conținînd glicocol, prolină și hidroxiprolină) și dipeptidilpeptidazele, care completează acțiunea amino oligopeptidazelor, rupînd dipeptidele avînd prolină la capătul  $\text{NH}_2$ -terminal. Rezultatul acțiunii acestor enzime sînt: aminoacizi, dipeptide și tripeptide. Tripeptidazele și dipeptidazele, de asemenea bogat reprezentate la acest nivel, acționează doar parțial în continuare, transformînd o parte a acestor constituenți proteici în aminoacizi (15, 32).

Cercetări recente au precizat că activitatea oligopeptidazică, tri- și dipeptidazică este prelungită și la nivelul citoplasmei apicale a celulelor intestinale, mai mult chiar, la acest nivel s-ar finisa circa 85% din totalul activității enzimactice de mucoasă. Cu alte cuvinte, „marginii în perie” îi revine 15% din activitatea de digestie enterocitară, cea mai importantă funcție a acestei zone fiind de transport (1, 32).

Aminoacizii din lumenul intestinal precum și cei eliberați de către peptidazele „marginii în perie” sînt absorbiți cu ajutorul unor sisteme transportoare specifice, care funcționează cu consum energetic (2, 12), tabel XIX.

Sînt bine descrise cel puțin 3 sisteme de transportori-receptori pentru aminoacizi (15, 32):

**MECANISMELE DE TRANSPORT INTESTINAL AL AMINOACIZILOR**  
(REPRODUS DUPĂ WATSON D. W. ȘI SODEMAN W. A. 1979).

Tipul	Acizi transportați	Tip de transport	Viteza
Monoamino-monocarboxilici →	Aromatici (tirozină, triptofan, fenilalanină) Alifatici (glicină, alanină, serină, treonină, valină, leucină, izoleucină) Metionină, histidină, glutamină, asparagină, cisteină	Activ, dependent de Na <sup>+</sup>	Foarte rapidă
Diamino-dibazici →	Lizină, arginină, ornitină, cistină	Activ, dependent parțial de Na <sup>+</sup>	Rapidă
Dicarboxilici →	Acid glutamic, aspartic	Mediat de transportori, dependent parțial de Na <sup>+</sup>	Rapidă
Iminoacizi și glicină →	Prolină, hidroxiprolină, glicină	Activ (?), dependent de Na <sup>+</sup>	Lentă

— un sistem pentru aminoacizii neutri (monoaminați și monocarboxilici) cu condiția ca aceștia să aibă un radical carboxilic liber și un H în poziția  $\alpha$  liber. Acest sistem transportă alanina, serina, metionina, leucina, izoleucina, valina, fenilalanina, triptofanul, treonina, tirozina, asparagina, histidina, citrulina. Exemplul tipic îl oferă metionina, al cărei transport și receptor specific este competitiv pentru alți aminoacizi din acest grup și chiar pentru izomerii aceleiași aminoacid (izomerul L este de 3 ori mai bine transportat în interiorul celulei față de izomerul D). Afinitatea aminoacizilor pentru transportor crește odată cu mărirea polarității lanțului lateral, de aceea citrulina este mai bine absorbită decât fenilalanina. Sistemul transportor al aminoacizilor neutri asigură absorbția aminoacizilor rezultați prin acțiunea aminooligopeptidazei, existând deci o complementaritate între enzimă și transportor (32);

— un sistem pentru aminoacizii dibazici, transportul intracelular fiind realizat prin receptori specifici, iar

debitul de transport reprezentând doar 10% față de cel al aminoacizilor neutri. Prin acest sistem de transport sînt absorbiți aminoacizii: l-arginina; l-lizina, d- și l-ornitina, l-cistina, care prezintă de asemenea competitivitatea pentru receptorii respectivi;

— un sistem specific de transportori-receptori pentru l-prolină, hidroxiprolină, sarcosină, betaină. Transportorii și receptori acestui sistem au multe similitudini cu sistemul de transport al aminoacizilor neutri.

Repartiția menționată nu este foarte strictă, unii aminoacizi, ca de exemplu glicocolul, putînd fi transportați atît de către sistemul transportor al aminoacizilor neutri, cît și de cel al iminoacizilor, iar leucina favorizînd transportul aminoacizilor dibazici (12, 15). În general, puși în soluție comună aminoacizii dibazici sînt mai eficient absorbiți decît cei monobazici, fapt ce sugerează că structura optică și apartenența la un grup chimic sau altul au o mare importanță pentru procesul de absorbție. De asemenea, s-a demonstrat prin



perfuzia intestinală a unui amestec de aminoacizi la omul normal că metionina și aminoacizii cu lanț ramificat (leucina, izoleucina, valina) se absorb în cantități mai mari decât acizii glutamic și aspartic. Aminoacizii cu lanțuri mai mari, ajung mai ușor la nivelul enterocitelor, însă transportul lor de la un pol la altul se face mai greu, în comparație cu aminoacizii cu lanțuri scurte. O serie de aminoacizi nu pot fi transportați fără a fi dezaminați (l-glutamic, l-aspartic), iar alții trebuie încorporați în alte structuri proteice (12, 15).

Pompa de  $\text{Na}^+$ , situată în zonele laterale ale membranelor enterocitare, sau după opinii mai recente în interstițiile dintre enterocite, deține un rol fundamental nu numai în transferul intraenterocitar al glucozei, dar și al aminoacizilor. Se admite că transportorul ar forma un complex cu aminoacidul și cu  $\text{Na}^+$ , care se disociază rapid după pătrunderea în celulă a aminoacidului și a  $\text{Na}^+$ . Consumul de energie, legat de transportul activ al aminoacizilor prin membrana luminală a enterocitului, este necesar pentru eliminarea  $\text{Na}^+$  pe fețele laterale ale celulei. Sistemele de transport ale aminoacizilor neutri și dibazici sînt legate de transferul concomitent al  $\text{Na}^+$ , în timp ce sistemul de transport al iminoacizilor nu este  $\text{Na}^+$ -dependent. Mecanismele importante ale funcției pompei de  $\text{Na}^+$  sînt reprezentate de: concentrația ridicată intraluminală a  $\text{Na}^+$ , schimburile cu  $\text{K}^+$  și activitatea transportorilor de membrană și citoplasmatici. Cercetări recente au demonstrat însă că influxul aminoacizilor nu este strîns corelat cu influxul de  $\text{Na}^+$ , ionul neafectînd viteza maximă a influxului de aminoacizi, ci crescînd afinitatea sistemului transportor al aminoacizilor.

Transportul oligo-, tri- și dipeptidelor din exteriorul celulei în interior, ar reveni, ca și în cazul glucidelor, diferitelor enzime care pot traversa receptorii de membrană din exterior în interior și invers.

Transportul direct al tri- și mai ales al dipeptidelor prin membrana apicală a enterocitului este intens și se produce mai rapid decât cel al aminoacizilor. Astfel s-a constatat prin perfuzii intestinale că hidrolizatul acid de proteine produce o creștere mai rapidă și mai importantă a concentrației aminoacizilor decât perfuzia unei cantități echimoleculare de aminoacizi liberi; de asemenea, dintr-un hidrolizat tripsinic de proteine se absoarbe o cantitate mai mare de N total decât dintr-o soluție conținînd concentrații echivalente de aminoacizi. Transportul peptidelor, similar celui al aminoacizilor, este activ, făcîndu-se împotriva unui gradient de concentrație, prezintă competitivitate între di- sau tripeptide asemănătoare, dar nu și cu aminoacizii, și este dependent de transferurile de  $\text{Na}^+$ . Transportorii peptidelor sînt diferiți de cei ai aminoacizilor, de aceea anumite afecțiuni genetice caracterizate prin defecte în absorbția unor aminoacizi (boala Hartnup, cistinuria) nu se însoțesc de carențe proteice importante, aminoacizii respectivi putînd fi absorbiți din intestin sub formă de dipeptide. Nu se poate preciza încă importanța relativă a absorbției aminoacizilor liberi sau sub formă de peptide, dar este clar că absorbția peptidelor contribuie la creșterea absorbției constituenților proteici din lumenul intestinal (37).

La nivelul zonei apicale a enterocitelor nu are loc un proces integral de transformare a oligopeptidelor în aminoacizi, o parte din acestea rămînd nedigerate. Transportul de la nivelul polului apical la cel bazal

— sanguin sau limfatic —, interesează deci aminoacizii rezultați din procesul final de digestie și o cotă redusă de di- și tripeptide, care pot intra ca atare în circulație. În ultimă instanță deci, aminoacizii intraente-

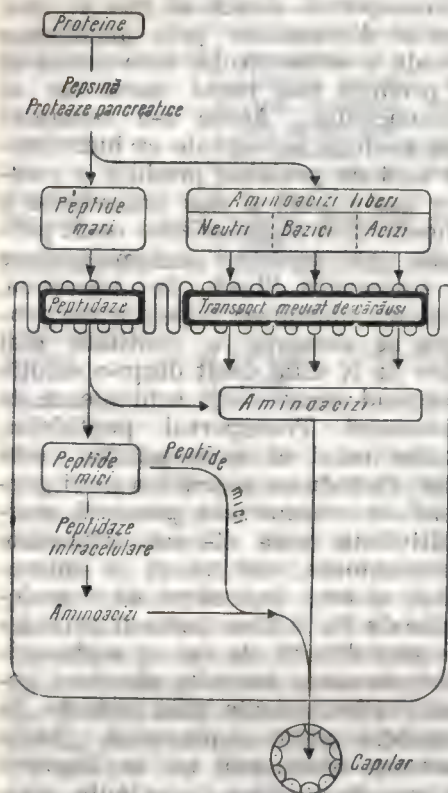


Fig. 141 — Schema digestiei și absorbției proteinelor alimentare (reprodusă după Castro G. A., 1977).

rocitari au 4 surse: gastrică (digestia pepsinică, cu rol minor), pancreatică, „marginea în perie” și intracelulară (37).

Din enterocit, aminoacizii sunt dirijați spre polul sanguin, cu precădere în circulația portală, ajungând la nivelul hepatocitului, unde au loc intense procese metabolice, mai ales sinteze proteice. O altă parte din aminoacizii intraenterocitari sunt uti-

lizati pentru nevoile metabolice ale mucoasei intestinale, fie în direcția normofuncționării ciclului tricarboxilic, fie pentru sinteza unor proteine intestinale. Astfel o parte din acizii aspartic și glutamic sint transformați prin transaminare în acid piruvic, ce duce finalmente la formarea de alanină, care intră în sângele portal. Amoniacul rezultat din degradarea microbiană a proteinelor trece de asemenea prin enterocit în circulația portală și ajunge în ficat. Di-peptidele și tripeptidele nescindate în aminoacizi, ajung de asemenea în circulația portală și apoi în ficat, unde sint refolosite pentru sintezele proteice. Diversele competiții de transport, existente la nivelul membranei intestinale, precum și intracelular, explică viteza variabilă de trecere a oligopeptidelor și aminoacizilor din lumen către sectorul circulant. De asemenea concentrația aminoacizilor în enterocit face să fie utilizat și mecanismul pasiv de transport din celulă în sânge, alături de mecanismul activ. Sint multe asemănări între mecanismul de transport tubular renal și cel intestinal, în ceea ce privește unii aminoacizii ca arginina, cistina, lizina și ornitina. Aceste substanțe ajung în colon unde sint transformate în putrescină și cadaverină, ce apar apoi în urină (37).

Cercetări sistematice au precizat că, în timp de 4 ore cît durează străbaterea jejunoleonului de către un prinz lichid complex, în jejun au fost digerate 60% din proteine, (produșii rezultați fiind 40% aminoacizi și 60 % oligopeptide cu 2—6 aminoacizi), iar restul de 40% din proteinele alimentare sint digerate în ileon, rezultînd aminoacizi și oligopeptide în proporție egală. Un alt studiu a arătat că la terminarea duodenului au fost absorbite 10—20% din proteine, la intrarea în ileon 50—60% și nu-



mai aproximativ 10% ajung în colon, unde vor fi degradate de microorganisme. Viteza absorbției intestinale a produșilor de hidroliză ai proteinelor poate fi modificată de compoziția hrânului, absorbția proteinelor fiind diminuată de prezența glucozei și de viteza hidrolizei, care este mai constantă de-a lungul intestinului decât cea a grăsimilor și nu constituie un factor limitativ important. La om rata absorbției aminoacizilor esențiali este influențată de carențele dietetice, calorice sau proteice. Pe un lot de subiecți supuși 14 zile la deprivare proteică sau proteino-calorică, s-a evidențiat diminuarea ratei transportului de aminoacizi prin mucoasa jejunală și creșterea eliminărilor de N prin scaun, deși nu s-au constatat leziuni histologice ale mucoasei.

#### **Digestia și absorbția acizilor nucleici**

Digestia și absorbția acizilor nucleici este foarte puțin cunoscută comparativ cu cea a glucidelor și proteinelor. Pancreasul secretă enzime specifice pentru poliribonucleotide și deoxiribonucleotide, care, acționând asupra ARN și ADN, eliberează nucleotide ce sunt hidrolizate în nucleozide de către nucleotidazele situate probabil în „marginea în perie” a enterocitelor. Hidroliza nucleozidelor ribozice în bază liberă și riboză-1-fosfat este efectuată de către o fosforilază prezentă în enterocit, dar nu se știe dacă și degradarea nucleozidelor deoxiribozice se face similar. Importanța capacității enterocitelor de a transporta activ purinele și pirimidinele libere este pusă la îndoială, deoarece cercetările experimentale au demonstrat că incorporarea nucleotidelor și nucleozidelor ingerate în acizi nucleici se face cu

o rată mai mare decât incorporarea cantităților comparabile de bază liberă ingerate.

#### **Digestia și absorbția lipidelor**

Aportul alimentar obișnuit de grăsimi este de 80—100 g/zi, iar asimilația digestivă a lipidelor se face într-o proporție de 96—98%, restul (2—4%) eliminându-se prin scaun. Cea mai mare parte a grăsimilor alimentare (95%) este reprezentată de trigliceride cu lanț lung (esteri gliceridici ai unor acizi grași cu lanț de peste 16 atomi de carbon), de aceea, majoritatea cunoștințelor asupra digestiei și absorbției lipidelor se referă la această clasă. Restul de 5% sînt lipide structurale (fosfolipide, sfingolipide, glicolipide, glucosfingolipide), colesterol și alți steroli împreună cu esterii lor, ceruri, vitamine liposolubile etc. Acestor lipide alimentare li se adaugă lipidele biliare, precum și cele din celulele intestinale descumate și bacteriile distruse.

Insolubile în apă sau soluții acide, trigliceridele sînt transformate parțial la nivelul stomacului în picături, care sînt evacuate ritmic prin pilor în duoden. La acest nivel, prin stimularea receptorilor vagali din mucoasa duodenală, lipidele declanșează secreția unor hormoni ai sistemului APUD, elaborați la acest nivel, mai bine studiați fiind secretina și pancreozimina. Secretina declanșează secreția pancreatică exocrină, bogată în apă și bicarbonați, în timp ce pancreozimina solicită secreția pancreatică bogată în enzime, stimulează contracția veziculei biliare, inhibează motilitatea gastrică și întîrzie evacuarea chimului, atunci cînd se găsesc lipide în intestinul subțire.

Secreția pancreatică și excreția biliară au roluri esențiale în faza de digestie intraluminală, jejunală, a



grăsimilor. La bolnavii operați pentru ulcer gastric sau duodenal după tehnica Reichel-Polya, digestia grăsimilor este frecvent deteriorată, datorită ocluziei cadrului duodenal de către bolul alimentar și nestimulării coordonate a secrețiilor bilio-pancreatice de către CCK—PZ. Prezența componentilor biliari în duoden este importantă, deoarece favorizează două tipuri de interfețe: grăsimi — apă și grăsimi — grăsimi. Secreția biliară, alături de asigurarea pH-ului specific jejunal, are un rol important în aranjarea dispozițiilor moleculare. La o concentrație denumită „critică” a sărurilor biliare (glicocolați și taurocolați de sodiu) și anume de 2 mM/l, acestea devin detergenți puternici, generând miceli, structuri complexe macromoleculare hidrosolubile, având diametrul de 40—70 Å, formă cilindrică sau sferică și

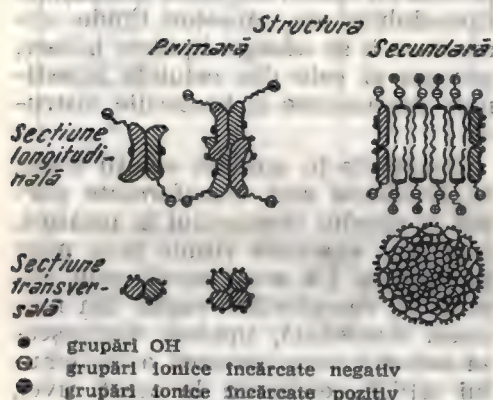


Fig. 142 — Structura primară și secundară a miceliilor sărurilor biliare în secțiune longitudinală și circulară. Miceliile secundare prezintă moleculele de fosfolipide cu acizi grași hidrofilii în interiorul miceliului și grupările polare în afară. Zona hașurată reprezintă partea lipofilă a moleculei de acid biliar.

două zone distincte structural și electronic: zona polară hidrofilă, situată la exteriorul miceliului și zona nepolară hidrofilă, în partea centrală a acestuia (fig. 142).

Stomacul descarcă în duoden lipide parțial emulsionate și pancreasul enzime lipolitice. Pentru ca digestia lipidelor să decurgă normal este necesar să se realizeze un conținut aproape constant al mediului duodenal în lipide emulsionate, autocontrol care se realizează prin corelațiile inverse între conținutul duodenal în lipide și motricitatea antrală (a se vedea „Motricitatea gastrică”). Probabil că există și o reglare a descărcărilor enzimatică, dar este mai puțin importantă, deoarece enzimele pancreatice sînt întotdeauna descărcate în exces față de substrat. Corectarea acidității chimului și asigurarea unui pH optim pentru acțiunea lipazelor sînt asigurate de conținutul în bicarbonat al sucului pancreatic, reglabil în funcție de pH-ul chimului gastric și de bilă.

Procesul lipolizei începe în stomac sub acțiunea unei lipaze secretată de către glandele salivare seroase, în timpul masticăției și al trecerii lipidelor în jurul limbii. Lipaza linguală are pH optim de acțiune între 4 și 6, dar își menține activitatea și la pH=2, fiind deci activă în mediul gastric acid. Secreția acestei lipaze este stimulată de regimurile cu conținut lipidic ridicat și de izoproterenol și este inhibată de simpatectomie. Consecutiv acțiunii lipazei linguale, se eliberează în stomac acizi grași, care, fiind evacuați în duoden, stimulează puternic secreția de CCK, contribuie la stabilizarea emulsiilor de trigliceride, fiind parțial ionizate la pH-ul duodenal și favorizează legarea colipazei de suprafața de emulsie. Probabil că lipaza linguală deține un rol important în digestia lipidelor, deoarece pacienții cu insuficiență pancreatică totală pot digera parțial grăsimile ingerate, chiar în lipsa administrării de lipază exogenă.

Secreția bilio-pancreatică din jejun, în special componenta biliară, favorizează emulsionarea grăsimilor,



adică dispersia complexelor trigliceridice în picături, care vor fi mai departe atacate de enzimele lipolitice pancreatice (lipazele, fosfolipazele și colesterolesteraza).

*Lipaza pancreatică*, inactivă în mediu acid, are activitate optimă la  $\text{pH}=8$ . Dar în jejun  $\text{pH}$ -ul optim al lipazei este scăzut la 6,5 ca urmare a legării enzimei cu colipaza, un polipeptid cu greutate moleculară 10 000, secretat de pancreas sub formă inactivă (precolipaza) și activat de către tripsină. Colipaza activă anihilează acțiunea inhibitoare a sărurilor biliare (în cantități superioare concentrației micelare „critice”) asupra lipazei. Sărurile biliare formează în jurul picăturilor de grăsime un strat monomolecular, care contribuie la fragmentarea în picături și mai mici și formarea miceliilor dar, având o forță de adeziune la interfața lipidică foarte mare, desprind lipaza de pe substrat și o eliberează în mediul apos. Colipaza are o forță de legare cu interfața lipidică superioară celei a sărurilor biliare, de aceea ea se fixează pe substrat și le dislocă. Lipaza, care are o afinitate specială pentru anumite situsuri proteice ale colipazei, se fixează pe aceasta, astfel ajunge în contact cu interfața lipide-apă și își începe activitatea. Acționând aproape exclusiv asupra trigliceridelor emulsionate, lipaza pancreatică le scindează rezultând 2 acizi grași liberi, din pozițiile 1 și 3,  $\beta$ -monogliceridul din poziția 2 și foarte mici cantități de glicerol. Se admite că lipaza linguală, acționând în stomac, și mai ales lipaza pancreatică, activă în duoden și jejun, realizează împreună digestia totalității lipidelor ingerate. Acțiunea acestor două enzime lipolitice nu depinde de prezența sărurilor biliare în intestin.

*Fosfolipaza B*, activată intraluminal de către tripsină, hidrolizează în

special anumite fosfolipide, printre care lecitina, pe care o transformă în lizolecitină, prin desprinderea unei molecule de acid gras. Hidroliza lecitinei este de importanță fiziologică, deoarece lecitina, având o forță de legare cu interfața superioară celei a colipazei și formând un strat monomolecular, împiedică fixarea colipazei și deci acțiunea lipazei, în timp ce lizolecitina, cu o forță de legare slabă, permite fixarea colipazei pe interfață și apoi acțiunea lipazei. Acțiunea fosfolipazei de asemenea este independentă de sărurile biliare.

*Colesterolesteraza*, activă asupra esterilor sterolici sub formă de emulsii, miceli și cristale lichide, este dependentă de sărurile biliare, în absența cărora este inactivă. Se pare că sub influența sărurilor biliare forma monomerică a enzimei este transformată în forma polimerizată, singura activă și apărută de acțiunea distructivă a tripsinei.

*Lipaza pancreatică BSDL*, cu proprietăți similare lipazei din laptele uman, este stabilă în mediu acid și este activă numai în prezența sărurilor biliare. Enzima acționează asupra trigliceridelor și a numeroși esteri lipidici (în special vitamine), dar și asupra monogliceridelor rezultate prin acțiunea lipazei pancreatice. La mamifere lipaza pancreatică BSDL este răspunzătoare doar pentru câteva procente din activitatea lipazică duodenală.

Studii *in vitro* asupra hidrolizei picăturilor de ulei au precizat că la început suprafața picăturii devine erenelată, birefringentă, prezentând structuri cristaline reprezentate de săpunuri de calciu, formate de către acizii grași eliberați. Săpunurile de calciu cad la fundul tubului și rămân un exces de  $\beta$ -monoglicerid. Apoi în jurul picăturii de grăsime se formează un nor viscos-izotrop, cu structura de cristal lichid, care con-



ține  $\beta$ -monoglicerid și acizi grași în proporții echimoleculare. Faza viscoasă-izotropică se amestecă cu faza micelară, probabil la fel ca în intestin, deoarece compoziția fazei lipidice din lumen corespunde acestui tip de amestec și nu unei soluții pure de miceli. În acest mediu complex, conținând  $\beta$ -monoglicerizi, esteri de colesterol și vitamine liposolubile, acționează apoi colesterolaza și lipaza BSDL desăvârșind digestia lipidelor.

Acizii grași rezultați prin hidroliză se fixează pe miceliile biliare, în zona centrală nepolară a acestora. La acest nivel sînt atrași cu precădere acizii grași cu lanț lung de atomi de carbon (peste 16), dar și cei cu lanț mediu, împreună cu  $\beta$ -monogliceridele rezultate prin acțiunea lipazei pancreatice, tot constituind miceliile mixte. Formarea miceliilor mixte accelerează rata lipolizei, deoarece înălătură continuu produșii finali ai procesului. La începutul digestiei în lumenul intestinal lipidele ingerate se află în fază uleioasă, deci, sub formă de picături lipidice emulsionate, iar miceliile sînt constituite din săruri biliare, colesterol și fosfolipide. După acțiunea lipazei asupra trigliceridelor, o parte din ce în ce mai mare de acizi grași și monogliceride sînt angrenate în faza apoasă, constituită din miceliile mixte. Distribuția între faza uleioasă și cea apoasă a constituenților miceliilor mixte se face în funcție de coeficientul de partaj apă-miceli al fiecăruia, care, la rîndul său, este proporțional cu polaritatea și solubilitatea în apă. Ca urmare, acizii grași cu lanț scurt sau mijlociu, hidrosolubili și cu un coeficient de partaj apă-miceli ridicat, se vor afla mai ales în soluție apoasă monomoleculară, în timp ce acizii grași cu lanț lung precum și colesterolul, mai puțin polari și cu coeficient de partaj mic, se vor afla în proporție de 96—99% sub formă micelară și

doar în proporție de 1—4% vor fi dizolvați în apă. Ca urmare a absorbției continue a lipidelor, există un flux permanent între picăturile lipidice, faza micelară și faza apoasă monomoleculară.

Sub forma de miceli, complexul săruri biliare-acizi grași ajunge la nivelul glicocalixului, prin mecanisme încă nelămurite. Este demonstrat în primul rînd rolul straturilor suprapuse de apă („unstirred layer”) în reglarea transportului miceliilor sau al acizilor grași simpli către glicocalix. Astfel, cînd cantitatea de acizi grași intrajejunali este crescută, ca efect al ingestiei mai mari de grăsimi, pătrunderea prin straturile apoase este foarte dificilă, o cantitate relativ constantă de complexe miceli-acizi grași ajungînd la nivelul membranei enterocitare. La acest nivel are loc decuplarea complexului respectiv, acizii grași fiind dirijați către receptorii specifici de membrană și străbătînd membrana enterocitară prin difuziune pasivă, fără consum de energie, pe baza gradientului de concentrație între lumenul intestinal și citoplasma enterocitului. Sărurile biliare se reîntorc în lumenul jejunat pentru a-și relua rolul de detergenți în continuare, deoarece ele nu sînt absorbite în ileon ci numai în jejun. Modalitățile de transport ale miceliilor ce au fixat  $\beta$ -monogliceridul nedegradat de lipaza pancreatică sînt identice cu cele folosite de complexul micelian cu acizi grași.

Observațiile lui Wilson și Dietschi (1974) arată că la nivelul „marginii în perie” există o bogată activitate enzimatică lipolitică, activă atît în situații fiziologice, cît mai ales în stări patologice. Trigliceridele nedigerate în lumen, în special cele cu lanț mediu, pot fi scindate la acest nivel în doi acizi grași și  $\beta$ -monoglicerid. În insuficiența exocrină pan-



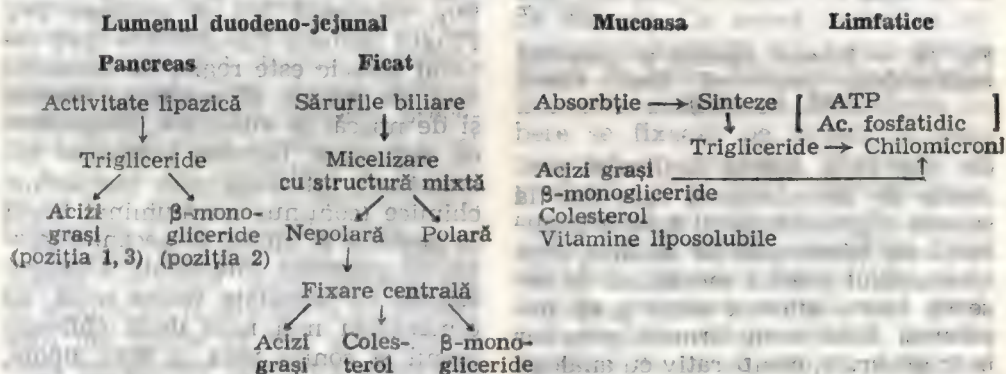
creatică acest proces este amplificat, mucoasa intestinală avînd un rol compensator în digestia grăsimilor. De asemenea, la nivelul microvilozităților  $\beta$ -monogliceridul poate fi hidrolizat în continuare, acidul gras fiind transportat în interiorul enterocitului.

Trigliceridele cu lanț lung urmează în mod obligator aceste etape de digestie. Cele cu lanț mediu (*Medium Chain Triglyceride*=MCT) pot fi absorbite ca atare într-un procent ce merge pînă la 40%, nesolicitînd secreția bilio-pancreatică decît pînă la maximum 60% din cantitatea acestora, cu aceleași etape și derivați finali ca și în cazul grăsimilor ce conțin în structurile lor acizi grași cu lanț lung. Această observație experimentală și clinică nu are explicații satisfăcătoare în prezent, dar este folosită pentru alimentația bolnavilor cu steatoree, în special prin deficit pancreatic exocrin (pancretite cronice). La acești bolnavi, la care lipoliza este crescută, utilizarea de MCT în alimentație a dus la bune rezultate,

Acizii grași care au străbătut membrana enterocitului sînt transportați în citoplasmă de o proteină specifică, prezentă în concentrație mai mare în vilozități decît în cripte și în jejun decît în ileon. Această proteină transportoare (*fatty acid binding protein*), care are o afinitate mai mare pentru acizii grași nesaturați decît pentru cei saturați, dirijează acizii grași spre reticulul endoplasmic neted, unde are loc refacerea moleculelor de trigliceride. Bogata activitate enzimatică, mai ales dehidrogenazică, are rol fundamental în regruparea acizilor grași, energia necesară fiind asigurată de ATP, în special de pirofosfatul rezultat, alături de cAMP, în urma acțiunii adenilatciclazei asupra ATP-ului. Fosfodiesteraza acționează la rîndul ei asupra cAMP-ului enterocitar, pe care îl transformă în 5 AMP, de asemenea cu rol important în rezințele din interiorul enterocitelor. În etapele următoare, ca efect al activărilor enzimactice și al energiei rezultată din cAMP, se formează complexe acid gras-coenzimă A

**TABELUL XX**

**DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA LIPIDELOR**



datorită absorbției lor fără lipoliză. Pe de altă parte, acizii grași rezultați din MCT sînt preferențial preluați de „marginea în perie” și membrana apicală a enterocitelor (tabelul XX).

(AG-CoA), care se combină cu  $\beta$ -monogliceridul cu aceeași structură (ca lungime moleculară, saturație etc.) și apoi cu un nou complex AG-CoA, rezultînd o moleculă de trigli-

ceride. În cazul cînd în lumenul intestinal există o cantitate mare de grăsimi, complexul AG-CoA folosește o cale mai eficientă de resinteză a trigliceridelor și anume, descompunerea  $\alpha$ -glicerofosfatului în acid fosfati-

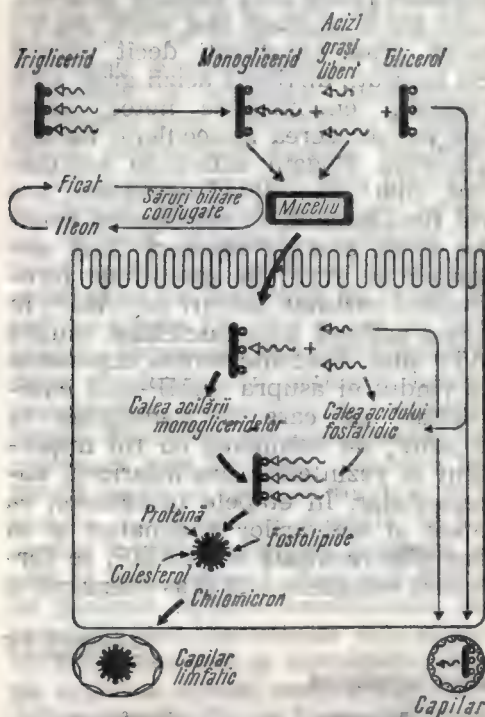


Fig. 143 — Schema digestiei și absorbției trigliceridelor (reprodusă după Castro G. A., 1977).

dic (fig. 143). Acesta facilitează procesele de defosforilare, care duc la sinteza digliceridelor și apoi a trigliceridelor (mecanism de acilare), prin intermediul acestui mecanism de rezervă foarte eficient acizii grași nesaturați fiind transformați prioritar în trigliceride, comparativ cu analogii lor saturați. Resinteza trigliceridelor pe calea monogliceridelor este prioritară, deoarece are loc în celulele vilozitare, unde aportul de lipide este abundent, în timp ce calea  $\alpha$ -glicerofosfatului este prezentă în celulele

tinere ale criptelor, unde aportul lipidelor intraluminal este redus și nevoile de fosfolipide pentru edificarea celulară sînt mari. Colesterolul, resorbit sub formă neesterificată, deoarece esterii colesterolici au fost desfăcuți de către o colesterol-esterhidrolază de origine pancreatică, este reesterificat de o colesteroles-terază enterocitară.

În interiorul enterocitului trigliceridele se combină cu proteine, fosfolipide și colesterol, rezultînd chilomicronii, care sînt transferați relativ rapid în chiliferele din axul vilozităților prin pinocitoză. S-a descris de asemenea și un sistem microcanicular de transfer, care leagă membrana bazală enterocitară, la nivelul unor micropori, cu limfaticile vilozitare. În enterocite se sintetizează și lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), care intră de asemenea în circulația limfatică. Chilomicronii sînt formați dintr-o zonă centrală, care conține acizi grași și colesterol și o zonă periferică, formată din fosfolipide, proteine și colesterol. Compoziția chimică a chilomicronilor este astfel reprezentată: trigliceride 80—90%, fosfolipide 8—9%, colesterol 3% și proteine 2%. Fluxul limfatic din chilifere spre canalul toracic este reglat de mecanismul de pompă al acestuia, precum și de mișcările vilozitare, comandate de vilikină, hormon intestinal secretat sub influența unor mecanisme chimice (conținut intraluminal bogat în proteine și lipide) și mecanice (distensia peretelui intestinal). Lipoproteinele cu densitate foarte mică, au dimensiuni mai mici decît chilomicronii și conțin pînă la 90% lipide, din care 50% trigliceride și 20% fosfolipide și colesterol, iar apoproteina reprezintă 2—15%.

O mică parte din acizii grași ajunși în enterocit (acizii cu lanț scurt) nu sînt incorporați, prin mecanismele



descrise, în trigliceride și apoi în chilomicroni, ci sînt transportați pe calea venoasă, ajungînd la ficat unde sînt metabolizați. Grăsimile neutre cu lanț mediu și scurt, trec de asemenea într-o mare proporție în circulația portă, fără a fi incorporate în chilomicroni. Mecanismul de transfer enterocit-capilare venoase este relativ asemănător pentru aceste substanțe organice cu cel descris pentru trigliceride-chilomicroni și transferul limfatic.

O serie de condiții chimice din lumenul jejunal, mai ales prezența etanolului concentrat, favorizează hiperabsorbția chilomicronilor și VLDL.

Aceste trei modalități importante de transfer al lipidelor din enterocite: chilomicroni (inclusiv VLDL), trigliceride cu lanț mediu sau scurt și acizi grași, precum și cele două căi de transport, limfatică și venoasă, au o mare importanță teoretică și practică. Unul din aspectele teoretice dezbătute în prezent este corelația dintre cantitatea de lipide intrajejunale și viteza procesului de lipoliză, precum și interrelațiile lipolizei intraluminale și eventual la nivel de membrană. Unele din studiile experimentale nu sînt validate la om. Din punct de vedere practic, deși nu s-a precizat proporția lipidelor transportate prin cele trei forme chimice menționate mai sus, vicierea procesului de absorbție intestinală a acestora are un rol important în producerea unor afecțiuni ca ateroscleroza, încălcarea grasă a ficatului etc.

Digestia lipidelor este un proces extrem de rapid, după aproximativ 30 minute de la evacuarea în duoden 40% din lipide au fost absorbite și după 60 minute proporția ajunge la 70%. Aceste grăsimi reprezintă cele care au fost evacuate rapid din stomac și au ajuns în jejunul proximal și mediu în primele 30 minute. Restul alimentelor, care sînt evacuate în continuare mai lent, în următoarele

2—3 ore sînt digerate și absorbite în proporție de 70% în intestinul proximal și 80% în cel mijlociu. Absorbția în ileon depinde de viteza tranzitului dar, deși cantitățile de lipide care ajung aici sînt variabile între 50% în primele boluri alimentare care au progresat foarte rapid și 10% în fracțiunile următoare, resorbția lipidelor este aproape totală. Variații în resorbția intestinală a lipidelor creează doar timpul de evacuare a stomacului, dar există și în cazul intestinului mecanisme care încetinesc debitul de pătrundere a fracțiunilor mai tardive ale alimentelor în intestin.

### Absorbția vitaminelor liposolubile

Absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) este relativ puțin cunoscută în detaliu. Cercetările actuale au precizat că mecanismele absorbției acestor vitamine sînt asemănătoare cu cele ale trigliceridelor.

Vitaminele liposolubile sînt prezente în alimentație fie sub formă liberă (vitamina E sau vitamina K), fie sub formă esterificată (vitaminele D și, parțial, vitamina A, sub formă de retinol). De aceea, hidroliza vitaminelor ingerate sub formă esterificată de către hidrolazele pancreatice este obligatorie. Vitaminele libere se fixează pe micelii în zona nepolară a acestora, împreună cu produșii hidrolizei trigliceridelor, constituind micelii mixte. Nu se cunoaște dacă există competiție între diferitele vitamine liposolubile și anumite complexe micelii-acizi grași, dar se pare că pe același miceliu complex nu pot fi cuplate două molecule de vitamine diferite. Transportul complexelor miceliene pe care sînt cuplate vitamine liposolubile din lumenul jejunal la enterocite este realizat de către „cărăuși” încă neidentificați și este mai lent decît



cel al complexelor miceliene obișnuite. Complexele mixte trebuie să străbată cel puțin 3 structuri suprapuse de apă („*unstirred layer*“), care au rol de reglare a proceselor dinamice lumen-epiteliu intestinal. La acest nivel (glicocalix) complexul miceliu-acizi grași-vitamină liposolubilă este scindat în elementele constitutive, acizii grași și vitaminele liposolubile fiind transportați în interiorul enterocitelor prin receptori specifici separați. O parte redusă a vitaminelor liposolubile se află în fază apoasă a conținutului intestinal și ajung în glicocalix, după ce au străbătut „stratul neagitat“ la nivelul porilor rezultați prin mișcările longitudinale ale celor 3 straturi de apă.

Prezența bilei în intestin este absolut obligatorie pentru absorbția vitaminelor K, în timp ce celelalte vitamine liposolubile pot să circule spre glicocalix și sub formă hidrosolubilă. Această situație este în contradicție cu datele clinice, care arată că manifestările malabsorbției vitaminelor A și D sînt mai precoce în obstacolele biliare, comparativ cu cele ale malabsorbției vitaminei K. Această contradicție se explică prin sinteza excedentară de vitamină K de către flora intestinală, urmată de absorbția ei în segmentele distale ale intestinului.

Transportul vitaminelor liposolubile prin membrana enterocitară se face pasiv, cu excepția vitaminelor K<sub>1</sub> și K<sub>2</sub>, care se absorb prin mecanisme active, independente de Na<sup>+</sup>, contra unor gradiente de concentrație (în schimb vitamina K<sub>3</sub> se absoarbe pasiv). Unele cercetări recente sugerează că micelile complexe pot pătrunde prin anumiți pori ai membranei enterocitare, de unde sînt preluate de citoplasma apicală, care ar avea funcție de decuplare. Vitamina A se absoarbe atît ca es-

ter (retinol) cît și ca provitamină (β-caroten), prima avînd o viteză de absorbție mai mare, apoi în celula intestinală carotenul este transformat în retinol care este reesterificat. Vitaminele D, E și K nu suferă un asemenea proces (19).

În celulele intestinale vitaminele liposolubile sînt incorporate, împreună cu alți constituenți lipidici, în chilomicroni și VLDL (vitamina E este legată de o VLDL specifică, de aceea în abetalipoproteinemie există o carență de vitamina E). Sub această formă de transport vitaminele liposolubile părăsesc enterocitele, mai ales pe cale limfatică, dar parțial și pe cale portală (vitaminele A și E).

Metodele convenționale de bilanț dovedesc că absorbția vitaminelor liposolubile nu este un proces prea eficient, din cantitatea ingerată se absoarbe 6—60% vitamină A, 60—90% vitamină D, 60—80% vitamină E și 40—50% vitamină K. Dar dozarea vitaminelor liposolubile în scaune furnizează cifre prea mici, din cauză că vitaminele neresorbite din intestin sînt distruse în lumen de către flora bacteriană. În plus, aceste metode nu țin cont de circuitul enterohepatic pe care îl suferă toate vitaminele liposolubile, de aceea nu măsoară absorbția lor reală.

### Absorbția vitaminelor hidrosolubile

Absorbția vitaminelor hidrosolubile este și mai puțin cunoscută, comparativ cu cea a vitaminelor liposolubile. Cu excepția malabsorbției vitaminei B<sub>12</sub>, care induce anemia Biermer, malabsorbția celorlalte vitamine din această categorie este extrem de rar întîlnită. Mecanismele majore de absorbție a vitaminelor cu moleculă mică (piridoxina, riboflavina, nicotinamida, acidul ascor-



bie, biotina) sînt pasive, dar cu pondere mai mică intervin și unele mecanisme active (în special pentru tiamină).

— *Vitamina B<sub>1</sub> (tiamina)*, puternic bazică și cu greutate moleculară relativ ridicată, este prezentă în toate alimentele de origine vegetală sau animală. Nevoile zilnice de tiamină sînt de 1—2 mg/24 ore (1 mg pentru 1 000 calorii produse prin consum glucidic), dar cantitatea absorbită este de 4 mg. Sediul de absorbție este jejunul, care are o capacitate relativ limitată de a absorbi această vitamină. Pînă la o cantitate de 4 mg, posibilitatea de absorbție crește direct proporțional cu doza, dar peste 4 mg procesul de absorbție scade foarte mult. Această comportare se datorează faptului că tiamina este transportată de un transportor specific cu mare afinitate pentru vitamină, dar cu capacitate maximă foarte limitată. De aceea, administrarea pe cale orală a unor doze mari de tiamină este inutilă, cantitățile care depășesc capacitatea maximă de absorbție (8—14 mg/24 ore) fiind eliminate prin scaun. Se pare că există un *feedback* între depozitele tisulare de vitamină B<sub>1</sub> (musculare, hepatice, nervoase) și posibilitățile de absorbție jejunală. Transportorul vitaminei B<sub>1</sub> din lumenul intestinal în enterocit ar fi după unii autori fosfopirokinaza, o enzimă care fosforilează tiamina. Traversarea membranei enterocitare este facilitată de asemenea de fosfopirokinază, mecanismul fiind activ, deci ușor saturabil. Nu se cunosc date privind transportul tiaminei de la polul luminal la cel sanguin. Forma activă de utilizare a vitaminei B<sub>1</sub> este co-carboxilaza și esterul pirofosforic, ambele cu rol important în decarboxilarea aminoacizilor, mai ales a  $\alpha$ -cetoacizilor. Procesele de co-carboxi-

lare și pirofosfatarea tiaminei au loc probabil în ficat.

— *Vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina)* se găsește din abundență în grîu (mai ales germinat), orez, ovăz, carne, ficat. Doza zilnică necesară este de 1—2 mg, dar absorbția sa poate atinge 8 mg/24 ore. După administrare orală concentrația maximă sanguină este atinsă după 60—80 minute. Pentru doze orale cuprinse între 1 și 20 mg excreția urinară a vitaminei crește proporțional cu doza, fiind de aproximativ 60%, dar pentru doze de peste 50 mg excreția urinară nu mai crește, dovedind că procesul este saturabil. Sediul absorbției riboflavinei este jejunul proximal, procesul de absorbție fiind pasiv și autolimitat. Se pare că există mecanisme de *feedback* între depozitele tisulare ale acestei vitamine și posibilitățile de absorbție. Există în lumenul intestinal sub formă de monofosfat, vitamina B<sub>2</sub> este defosforilată, formă sub care poate fi transportată la nivelul membranei enterocitare și apoi în citoplasmă. Nu se cunoaște transportorul, dar este demonstrată refosforilarea riboflavinei în enterocit, prin mecanisme enzimactice, formă sub care ajunge la polul bazal al acestuia și apoi în circulația portală. La nivelul ficatului riboflavina este defosforilată, formă sub care este apoi utilizată în periferie.

Formele active ale riboflavinei din circulație și țesuturi sînt flavin-mononucleotidul (FMN) și flavinadeninnucleotidul (FAD). Rolul ei mai important este în facilitarea proceselor de oxidoreducere.

— *Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina)* este prezentă în cantități mari în germeni de cereale, levuri, ficat și carne. Necesarul de vitamină B<sub>6</sub> este de 1—2 mg/zi, însă posibilitățile de absorbție pot atinge 5 mg. Locul absorbției piridoxinei este jejunul, dar



se absoarbe și în ileon, mecanismul de absorbție este pasiv, procesul fiind foarte rapid. Pentru prize orale între 1 și 100 mg excreția urinară crește paralel cu doza, neexistând o capacitate maximă. Nu sînt cunoscute nici transportul piridoxinei și nici mecanismele de trecere de la polul apical al celulelor intestinale la polul bazal al acestora și apoi în sînge. Din enterocite vitamina este transportată pe cale portală și depozitată în ficat, unde este transformată în formele active piridoxalfosfatul favorizează transaminarea și fatul și piridoxamina. Piridoxalfosfatul favorizează transaminarea și decarboxilarea aminoacizilor, precum și transportul aminoacizilor prin mucoasa intestinală și intervine ca o coenzimă a glicogenfosforilazei în degradarea glicogenului.

**Nicotinamida (vitamină PP)** este foarte răspîndită în toate alimentele, mai ales în carne și verdețuri. Nevoile zilnice sînt de circa 20 mg, posibilitățile de absorbție ating 40 mg, procesul de transport fiind pasiv și asigurat de jejun. Nu sînt cunoscute detaliile privind transportorii vitaminei PP. Această vitamină, prin piridinucleotidele în structura cărora intră NAD și NADP, are rol de coenzimă a dehidrogenazelor, enzime care dehidrogenează diverse substanțe care se oxidează în lanțul respirator. O sursă importantă de nicotinamidă este triptofanul, transformarea avînd loc la nivelul ficatului și mai puțin la nivelul enterocitelor. Proporția de transformare este de 60 mg triptofan pentru 1 mg nicotinamidă.

**Acidul pantotenic** se găsește în toate alimentele, nevoile zilnice fiind de 8 mg, iar posibilitățile de absorbție de 15—20 mg, procesul fiind pasiv și situat la nivelul jejunului. Acidul pantotenic este constituant al coenzimei A.

— **Biotina** este prezentă în carne și vegetale, absorbția se face activ, pe o arie mai extinsă din jejun. Nu se cunosc nevoile zilnice și capacitatea de absorbție jejunală a biotinei, dar se știe că ea are rol în procesele de decarboxilare a aminoacizilor.

— **Vitamina B<sub>12</sub> (ciancobalamina)** este prezentă în special în ficat, rinichi, mușchi, creier, fiind legată de proteine prin legături peptidice, hidrolizate prin preparare, acidifiere și activitatea enzimelor proteolitice. Necesarul zilnic de vitamina B<sub>12</sub> este de 3—7 μg, iar posibilitățile de absorbție sînt de 10—15 μg/zi. Sediul specific al absorbției vitaminei B<sub>12</sub> este ileonul terminal, unde se absoarbe 60—80% din cantitatea prezentă în intestin. Sînt demonstrate două modalități de transport al vitaminei B<sub>12</sub>: de la nivelul stomacului, pînă la nivelul ileonului terminal: cuplarea cu factorul intrinsec (F.I.) urmată de decuplare în mucoasa ileală (forma majoră de transport), precum și circulația sub formă liberă de-a lungul întregului intestin subțire și absorbția ca atare în ileon (modalitate minoră). Forma liberă de transport intestinal al vitaminei B<sub>12</sub> este foarte ușor atacată de flora microbiană și, de aceea, doar cantități infime ajung la nivelul ileonului, sub această formă absorbîndu-se doar aproximativ 1% din total.

Factorul intrinsec secretat de celulele oxintice gastrice este o glicoproteină cu greutate moleculară 50 000, stabilă în mediul alcalin intestinal. În prezența vitaminei B<sub>12</sub> factorul intrinsec dimerizează și un mol al dimerului fixează doi moli de vitamină (1 000 unități F.I. cuplează 1 μg vitamină B<sub>12</sub>). Pentru absorbția normală a vitaminei B<sub>12</sub> sînt necesare zilnic între 3 000 și 7 000 u F.I. iar stomacul normal secretă în



repauș 3 000 u/oră, iar dacă este stimulat 7 000—9 000 u/oră, deci, de aproximativ 24 de ori mai mult decât este necesar. Cuplarea F.I. cu vitamina B<sub>12</sub> are loc la nivelul stomacului. Complexul F.I.—vitamină B<sub>12</sub> este rezistent la agresiunile intraluminale, mai ales din partea florei microbiene și paraziților.

S-au descris și alte fracțiuni glicoproteice similare cu F.I., sintetizate în duoden și jejunul proximal, care au fost denumite „binderi” (liganți), care pot fixa într-o proporție mai mică vitamina B<sub>12</sub>. Existența lor explică de ce în atrofiile gastrice nu apare obligatoriu anemia pernicioasă.

La nivelul „marginii în perie”, în sau pe celulele epiteliale ileale, complexul F.I.—vitamină B<sub>12</sub> care se atașează fără consum de energie este decuplat, cele două componente ale sale fiind absorbite separat, prin mecanisme pasive. Există însă o competiție între F.I. și vitamina B<sub>12</sub> la nivelul diversilor receptori celulari ileali, demonstrată prin inhibiția absorbției vitaminei B<sub>12</sub>, în cazul unui exces de F.I. la acest nivel. O serie de date mai recente au demonstrat că tripsina pancreatică „modelează” chimic complexul F.I.—vitamină B<sub>12</sub>, făcând mai ușor asimilabilă vitamina B<sub>12</sub> la nivelul enterocitelor ileale. Fixarea complexului F.I.—vitamină B<sub>12</sub> la nivelul celulelor epiteliale ileale este favorizată de pH-ul alcalin ileal (8,5) și de Ca<sup>2+</sup> (sau Mg<sup>2+</sup>).

Intrată în celulele ileale prin receptori specifici (influențată totuși de prezența F.I.), vitamina B<sub>12</sub> este fixată temporar în mitocondriile celulare și transformată în metilcobalamină și, ulterior, în deoxiadenozilcobalamină. Derivații metabolici ai vitaminei B<sub>12</sub> trec din mitocondrii în citoplasmă și apoi, după câteva ore, are loc transportul lor spre polul

sanguin al celulelor ileale. Din cantitatea totală de vitamină intrată în celule, 90—95% ajung în capilarele venoase portale, restul urmează calea limfatică.

Transportul sanguin al vitaminei B<sub>12</sub> se face cu ajutorul transcobalaminelor, prezente în singe și grupate în 3 tipuri, în funcție de greutatea moleculară: I (greutate moleculară 120 000), II (56 000) și III (sub 30 000). Vitamina B<sub>12</sub> este transportată de la enterocite de către transcobalamina II, o globulină sintetizată de ficat, indispensabilă pentru preluarea vitaminei de la enterocite și livrarea ei reticulocitelor și hepatocitelor. Transcobalamina I, sintetizată de granulocitele neutrofile și acidofile, este mai degrabă o proteină de legătură și de stocaj, decât o proteină transportoare. Ea transportă vitamina B<sub>12</sub> sub formă coenzimatică (metilcobalamină), prezența ei în singe fiind dovada saturării capacității de stocare.

În alimentația naturală (mai ales lapte, ouă, brânzeturi) se găsesc ciancobalamine, parțial diferite ca structură de vitamina B<sub>12</sub>, dar care sînt transportate și preluate la nivelul enterocitelor ileale, de aceeași manieră ca vitamina B<sub>12</sub>. După transformările enzimatice din mitocondrii, ciancobalaminele sînt trecute în citoplasmă și apoi în circulația portală, prin intermediul căreia sînt depozitate în ficat. Depozitul hepatic de vitamină B<sub>12</sub> și ciancobalamine este de circa 3 000 μg. Depuneri vitaminice se mai găsesc și în musculatura striată și netedă, rinichi, creier, pool-ul fiind de 5 000 μg.

Formele chimice active metabolice ale ciancobalaminelor sînt metilcobalamina și deoxiadenozilcobalamina. Simultan există în circulație și ciancobalamine libere, nesaturate în mitocondrii, care de regulă provin din ciancobalaminele intestinale ne-



cuplate cu F.I. Vitamina  $B_{12}$  și ciancobalaminele au circuit enterohepatic similar cu cel al sărurilor biliare, 2/3 din vitamina  $B_{12}$  biliară fiind reabsorbită de celulele mucoasei ileale, dacă există cantități adecvate de F.I. Printre factorii care potențează acest circuit menționăm: alimentația normo- și hiperproteică, medicația colinergică (stimulează sinteza de F.I.), substanțele care accentuează tranzitul intestinal (sorbitol, xiloză, manitol). Absorbția vitaminei  $B_{12}$  este redusă de: lipsa F.I. (atrofii gastrice, anemie Biermer), disbioza intestinală, parazitozele intestinale (combinat de obicei), absența ileonului terminal (rezeccii ileale), ileitele terminale, lipsa de receptori specifici ileali (boala Imerslund), abuzul de etanol, tratamentele prelungite cu colestiramină și neomicină.

Prezența în alimentație a vitaminelor din complexul B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ), precum și a fierului contribuie la o absorbție normală a vitaminei  $B_{12}$ .

— **Acidul folic (pteroilglutamic)** — numitorul comun al mai multor compuși denumiți folați, care diferă între ei prin numărul de molecule de acid glutamic din structura lor (acidul folic conține o singură moleculă, iar folații între 2—6 molecule în plus) — se găsește în alimentația obișnuită (mai ales fructe, vegetale, carne, pește), fiind prezent în tubul digestiv normal în cantitate de 500  $\mu$ g. Sub forma de combinații chimice de folați, alimentația zilnică normală aduce aproximativ 70% heptafologlutamat și 30% pteroilglutamați (I, II, III). Pregătirile culinare distrug cel puțin 75% din activitatea folaților, mai ales prin fierbere. Necesarul zilnic de acid folic este de 80  $\mu$ g, iar posibilitățile de absorbție sînt destul de largi (100—300  $\mu$ g/zi). Glutamații acidului folic (pteroilglutamații) se resorb de regu-

lă în jejun, absorbția maximă avînd loc în jejunul superior și fiind foarte redusă în ileon (38).

S-a descris și un prag de saturație enterocitară cu folați, care apare precoce după consumul unor alimente bogate în acești compuși organici. În acest caz se remarcă procesul de regurgitare a folaților excedentari, în lumenul intestinal.

Recent s-a demonstrat că în celulele intestinale poliglutamații acidului folic sînt hidrolizați în derivați mai simpli cu ajutorul  $\gamma$ -glutamyl-carboxipeptidazei, după care urmează reducerea și metilarea lor în 5-metiltetrahidrofolati, cu ajutorul vitaminei  $B_{12}$ , care îi transformă în tetrahidrofolati, formă sub care apar în circulația portală la 15—30 minute după contactul cu enterocitele.

Procesul de absorbție este în mare măsură pasiv, dar parțial se face activ, prin mecanisme neelucidate. Cu cît cantitatea de folați din lumenul jejunal este mai mare, cu atît absorbția acestora devine mai lentă.

Absorbția folaților este inhibată de barbiturice, izoniazid, salazopirină, alcool. Flora microbiană intestinală în exces intră în competiție cu folații, pe care, împreună cu vitamina  $B_{12}$ , îi consumă pentru nevoile metabolice proprii, mai ales pentru procesul de înmulțire. Alteori flora microbiană sintetizează sau eliberează folați, motiv pentru care uneori în stările de disbioză există o creștere a concentrației serice a folaților (38).

— **Vitamina C (acidul ascorbic)**, necesară numai anumitor specii, inclusiv omului și cobaiului, intervine în multiple procese în organism (hidroxilare, sinteza collagenului, menținerea proceselor de oxidoreducere celulară într-o stare de echilibru etc.). Necesarul zilnic de vitamina C este de aproximativ 10 mg, dar ab-



sorbția acesteia este foarte variabilă (între 10—100 mg/zi). Răspîndită larg în fructe și zarzavaturi, vitamina C este termolabilă. Absorbția acestei vitamine se face în jejun, prin mecanisme active, deci, împotriva gradientelor de concentrație și este foarte rapidă în prima oră, lentă după aceea, de obicei invers proporțională cu concentrația sa intraluminală. La șobolan și hamster, care nu necesită acid ascorbic, absorbția vitaminei se face doar prin mecanism pasiv. Deși nu este descris un mecanism de *feedback* în absorbția vitaminei C, problema începe să fie conturată în ultima vreme. Pool-ul vitaminei C, în ciuda marilor posibilități de absorbție și metabolizare este foarte redus, cu toate acestea manifestările clinice ale depleției vitaminei C sub forma majoră (scorbut) apar foarte rar și de obicei după 6—8 luni de absență a aportului alimentar.

În organism vitamina C circulează atât sub formă oxidată (acidul dehidroascorbic), cât și sub formă neoxidată (acidul ascorbic). Din metabolizarea sa rezultă oxalat și  $\text{CO}_2$ , dar în urină se întindesc, alături de aceste substanțe, cantități variabile de acid ascorbic, în funcție de aportul alimentar și de utilizarea sa metabolică. Ținînd seama de aceste date, pare neverosimilă existența unui mecanism de *feedback*, în absorbția și conservarea vitaminei C.

### Absorbția apei și electroliților

Transportul apei și electroliților prin mucoasa intestinală este un proces extrem de complex, nedisociabil și care are loc în strînsă relație cu absorbția altor constituenți. Acest fapt este demonstrat de variațiile concentrațiilor intraluminales ale unor electroliți de-a lungul intestinului subțire, concentrațiile

$\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  fiind aproape egale în jejun și ileon (140 și, respectiv, 7 mEq/l), cea a  $\text{Cl}^-$  fiind mai mare în ileon (129 mEq/l) decît în jejun (81 mEq/l), iar cea a  $\text{HCO}_3^-$  prezentînd modificări inverse (3 și, respectiv, 45 mEq/l). Concomitent cu aceste variații electrolitice, volumul lichidelor intraluminales scade de la aproximativ 6—10 l/24 ore în duoden, la 3—5 l în jejun, la 1,5—2 l în ileon, prin valva ileocecală trecînd zilnic în colon doar aproximativ 1 l. Aceste importante modificări ale compoziției și volumului lichidelor intraluminales se datorează absorbției diferențiate și schimburilor ionice, precum și transporturilor bidirecționale ale apei, secundare acestor schimburi.

Stomacul evacuează în duoden soluții cu tonicitate diferită, obișnuit soluții hipertone, dar uneori și apă pură. Datorită unor transferuri rapide de apă, condiționate de sensul și amploarea gradientelor electrolitice, și într-o măsură mai redusă prin absorbția unor constituenți osmotici activi (în special  $\text{Na}^+$ ), izotonizarea lichidelor evacuate de stomac are loc încă din duoden, absorbția apei și electroliților în intestinul subțire avînd loc dintr-o soluție izotonă cu plasma.

Intestinul subțire este sediul unor transporturi masive de lichide electrolitice, apreciate la 6—10 l/24 ore, din care 1,5—2,5 l sînt lichidele ingerate și 6—8 l sucurile digestive (1—1,5 l salivă, 2—3 l suc gastric, 1 l bilă, 1,5—3 l suc pancreatic), astfel încît în fecale se elimină doar aproximativ 150 ml lichide zilnic (fig. 144). Transporturile hidro-electrolitice prin mucoasa intestinală sînt bidirecționale, efectuîndu-se predominant din spre lumen spre vase (insorbție), dar uneori avînd loc și transferuri în sens invers din spre vase



spre lumen (exorbție). Fluxul net la nivelul fiecărui segment intestinal este rezultatul diferenței dintre aceste fluxuri unidirectionale și este mult mai mic decât acestea. Se acceptă în general că celulele cripte-

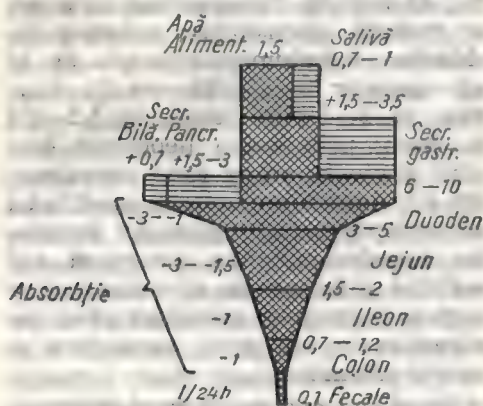


Fig. 144 — Debitul zilnic al apei la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

lor secretă și celulele vilozităților absorb, dar această apreciere este bazată pe măsurarea fluxului net și nu a fluxurilor unidirectionale. Capacitatea de transport hidro-electrolitic a diverselor segmente intestinale este diferită, cea mai intensă fiind în duoden și apoi scăzând progresiv spre valva ileocecală (7).

Transportul ionilor de importanță fundamentală ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) se realizează prin unul sau mai multe mecanisme și anume prin difuziune simplă, datorată gradientelor electrochimice și/sau prin sisteme specializate mediate de transportori (difuziunea facilitată și transportul activ). Absorbția unor ioni este controlată de mecanisme de reglare sistemice și/sau de anumiți factori locali (intraluminali sau enterocitari). În sfârșit, transportul hidro-electrolitic prin mucoasa intestinală este influențat de presiunea intraluminală și de raportul pre-

siunilor care acționează la nivel capilar (forțele Starling) și anume de presiunea hidrostatică și coloidosmotică. Creșterea presiunii hidrostatice pe suprafața mucoasei intestinale influențează foarte puțin transportul hidro-electrolitic, în timp ce aceeași presiune exercitată pe suprafața seroasă produce creșterea excreției și diminuarea absorbției, efectul fiind net atunci când presiunea venoasă depășește cu peste 15 cm de apă presiunea normală.

### Transportul apei

Transportul apei, element de importanță fundamentală pentru homeostazia organismului, a fost mult studiat atât în condiții fiziologice cit și în patologia intestinală, cantitatea de apă eliminată prin scaune în decurs de 24 ore fiind unul din criteriile definitorii ale sindromului diareic. Apa este transportată prin mucoasa intestinală bidirecțional pasiv, datorită unor gradient electrochimice create mai ales ca urmare a absorbției sării.

Schimbările hidrice sînt foarte reduse în stomac (a se vedea „Rolul stomacului în digestie și absorbție“). În schimb, în duoden au loc transporturi importante de apă, în ambele sensuri, condiționate de presiunea osmotică a chimului gastric. Dacă se administrează un prinz hipoton (cotlet) avînd volumul de 645 ml și presiune osmotică 232 mOsm/Kg și un prinz hipertonic (lapte și gogoși) cu volum de 313 ml și presiune osmotică 630 mOsm/Kg, se constată că după prinzul hipoton în intestinul proximal, mai ales în duoden, apa este absorbită mai rapid decât  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  sau  $\text{Cl}^-$  și, ca urmare, concentrația ionilor crește, în timp ce după prinzul hipertonic apa intră în lumen relativ mai repede decât  $\text{Na}^+$  sau



$\text{Cl}^-$  provocând diluția conținutului. În ambele situații se ajunge la izotonizarea conținutului intestinal, dar cu toate că ionii se găsesc în concentrații similare, cantitățile de ioni și de apă din lumen sînt diferite.

cît în ileon. În jejun se produc uneori și procese de excreție, atunci cînd organismul trebuie să se debaraseze de un exces de lichide și mai ales cînd în lichidele intraluminale se găsesc în soluție cantități mari de

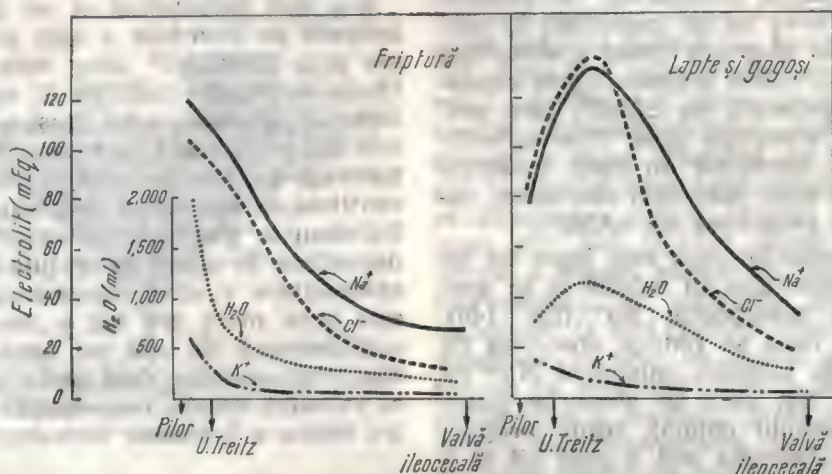


Fig. 145 — Cantitățile de apă și ioni din conținutul intestinal după un prînz hipoosmotic (friptură) și un prînz hiperosmotic (lapte și gogoși) (reprodusă după Mailman, D. S., 1977).

După ce s-a realizat izotonizarea, rata absorbției ambelor prînzuri în segmentele distale ale intestinului este similară (7), (fig. 145).

La nivelul jejunului au loc obișnuit importante procese de absorbție a apei, secundare absorbției  $\text{Na}^+$  și în mai mică măsură a hexozelor și aminoacizilor, aceste procese avînd ca rezultat recuperarea din intestin atît a sucurilor digestive cît și a lichidelor ingerate. Rapiditatea absorbției apei în segmentele superioare ale intestinului se datorează și faptului că porii de la nivelul joncțiunii celulelor intestinale sînt mai mari, în jejun avînd un diametru dublu față de cel al porilor din mucoasa ileală. De aceea, volumul de apă absorbit ca urmare a unui anumit gradient osmotic va fi de aproximativ 9 ori mai mare în jejun de-

substanțe osmotice active (în special glucide).

Transferurile hidrice bidirecționale de la nivel jejunal se realizează prin membrana apicală și părțile laterobazale ale enterocitelor, sînt pasive, deci au loc fără consum de energie, se produc datorită gradientilor electrochimici și depind de starea funcțională a enterocitelor și de starea de hidratare a organismului. Absorbția apei se face mai rapid în primele 10 minute și apoi mai lent în următoarele 60 de minute, iar exorbția (în cazul prezenței intraluminale a unor concentrații crescute de glucoză) este rapidă în primele 20 de minute și mai lentă în următoarele 20—40 de minute.

În ileon și ceco-ascendent procesele de absorbție a apei, mai lente decît în jejun, sînt aproape exclusiv

unidirecționale, aci absorbindu-se apa cînd lichidele intraluminale sînt hipertone, conținînd compuși neabsorbabili ingerați sau produși ai acțiunii bacteriilor și cînd substanțele absorbabile au fost absorbite.

Hormonul antidiuretic retrohipofizar ar avea un rol important în procesul de adaptare finală a absorbției apei din colon, acționînd prin stimularea generării de cAMP, care amplifică absorbția apei. Prostaglandinele și xantinele au efect inhibitor asupra absorbției apei din colon, inhibînd generarea de cAMP.

Transportul apei este legat de cel al substanțelor în soluție și în special de transportul  $\text{Na}^+$  (fig. 146). Astfel, dacă se reduce absorbția de sare din intestin, înlocuind  $\text{Na}^+$  cu un alt ion care se absoarbe puțin (de exemplu colina), scade proporțional absorbția atît a apei cît și a ionilor. Relațiile dintre absorbția apei și a  $\text{Na}^+$  sînt atît de strînse, încît dacă transportul  $\text{Na}^+$  nu are loc nu se absoarbe nici apa. Recent s-a demonstrat că  $\text{Na}^+$ , după ce a străbătut membrana apicală a enteroci-

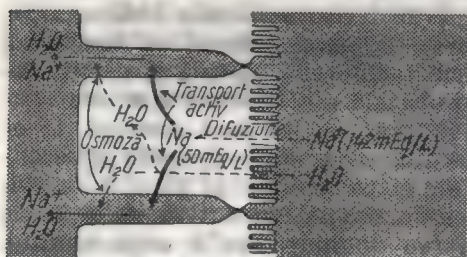


Fig. 146 — Absorbția activă a  $\text{Na}^+$  prin epiteliul intestinal și absorbția osmotică a apei care „urmează”  $\text{Na}^+$  (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

tului și a ajuns în interiorul celulei, este evacuat activ în spațiile laterale dintre enterocite, determinînd creșterea presiunii osmotice, care atrage apa din celule și poate și din lumenul intestinal pe la nivelul

joncțiunilor intercelulare. Astfel scade presiunea osmotică a lichidelor laterocelulare și crește presiunea hidrostatică, lichidul fiind apoi împins în spațiile intestinale și de aici în capilarele mucoasei.

S-a mai demonstrat și un proces indirect de resorbție a apei și anume prin „cărăușii” altor substanțe. Unele substanțe dizolvate în apă (electroliți, glucoză, acizi grași și aminoacizi) pătrund în enterocite antrenate cu ele pasiv și o anumită cantitate de apă (efect de „dragare”). Substanțele dizolvate „dragate” sînt depozitate de obicei în spațiile interenterocitare și cînd concentrația lor este prea mare are loc o absorbție suplimentară de apă pe baza gradientului osmotice, deci pasiv, avînd ca rezultat diluția convenabilă pentru celule a lichidelor laterocelulare.

### Sodiul

Sodiul, care în stomac se absoarbe doar în cantități neglijabile, ajunge zilnic în duoden în cantitate medie de 745 mEq, din care 150 provin din alimentele ingerate și restul din diversele secreții digestive (15 mEq din salivă, 125 din suc gastric, 105 din bilă și 350 din suc pancreatic). La nivelul duodenului se absoarbe pasiv o cantitate mare de  $\text{Na}^+$  (225 mEq/24 ore), că urmare conținutul intraluminal devenind izoton cu plasma, în jejun se mai absoarbe încă o cantitate de 250 mEq și în ileon încă 130 mEq, astfel încît în colon mai ajunge doar o cantitate de aproximativ 130 mEq/24 ore, care se va resorbi în cea mai mare parte, în fecale eliminîndu-se zilnic doar aproximativ 5 mEq  $\text{Na}^+$  (15, 16, 26) (fig. 147).

Transportul  $\text{Na}^+$  prin mucoasa intestinală este bidirecțional și se realizează prin mai multe tipuri de me-



canisme... (25). Transportul pasiv, prin spațiile laterocelulare și pe la nivelul joncțiunilor interenterocitare, are o importanță cantitativă redusă și se face pe baza gradientelor electrochimice și a forțelor Starling

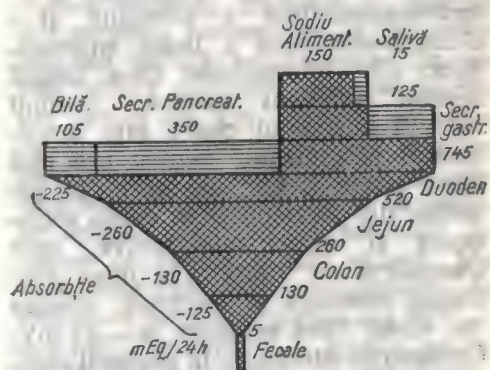


Fig. 147 — Debitul zilnic de  $\text{Na}^+$  la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

care acționează la nivelul vascular. Joncțiunile interenterocitare sînt de două ori mai permeabile pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  decît pentru  $\text{Cl}^-$ , de aceea pot apare potențiale electrice la acest nivel cînd se absoarbe  $\text{NaCl}$  și  $\text{Cl}^-$  rămîne în urma  $\text{Na}^+$ . Transportul principal al  $\text{Na}^+$  se face însă transcelular, este mediat de transportori și se realizează cu consum de energie. S-au descris mai multe sisteme de transport activ al  $\text{Na}^+$  cu sediul la nivelul membranei apicale sau laterobazale enterocitare, unele transportînd doar  $\text{Na}^+$ , altele  $\text{NaCl}$  (25).

Pompa de  $\text{Na}^+$  de la nivelul membranei apicale a enterocitelor este asociată cu transportorul glucozei. S-a constatat că prezența glucozei în lichidele intestinale stimulează resorbția  $\text{Na}^+$  și invers, de aceea s-a emis ipoteza că la nivelul membranei apicale există un transportor comun pentru glucoză și  $\text{Na}^+$ , fiecare constituent mărind afinitatea transportorului pentru celălalt. Comple-

xul transportor- $\text{Na}^+$ -glucoză pătrunde în enterocit, datorită potențialului negativ intracelular și apoi se disociază, din cauza concentrației scăzute a  $\text{Na}^+$  în celule, eliberînd atît glucoza cît și  $\text{Na}^+$  (ipoteza Crane). Intrarea  $\text{Na}^+$  în celulă reduce potențialul apexian transmembranar și astfel mărește potențialul transepitelial. Apoi  $\text{Na}^+$  este pompat pe la nivelul membranei laterobazale în spațiile interenterocitare. Astfel se creează o mare diferență de potențial la nivelul suprafeței seroase, care atrage un număr crescut de anioni ( $\text{Cl}^-$  sau  $\text{HCO}_3^-$ ). Sursa de energie a acestei pompe de  $\text{Na}^+$  este reprezentată de oxidarea glucozei endogene. O altă ipoteză mai puțin acceptată susține că inițial ar pătrunde în enterocit glucoza și apoi, ca urmare a creșterii presiunii osmotice intraenterocitare, ar avea loc un aflux masiv de apă în celule, care ar antrena pasiv și  $\text{Na}^+$  prin efectul de „dragare” (ipoteza Fordtran). Prezența aminoacizilor în lichidele intraluminale stimulează de asemenea absorbția  $\text{Na}^+$ , mai slab însă decît glucoza, probabil prin mecanisme similare, dar avînd un alt transportor comun.

Pompa de  $\text{Na}^+$  situată la nivelul suprafețelor laterale și bazală ale enterocitelor este probabil  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP-aza. Această enzimă-transportor, activată de  $\text{Na}^+$  intracelular și de  $\text{K}^+$  extracelular, hidrolizează ATP-ul, eliberînd energia necesară pentru desfășurarea procesului, care expulzează din celulă 3  $\text{Na}^+$ , concomitent intrînd în celulă 2  $\text{K}^+$ . Pompa de  $\text{Na}^+$  de la marginile bazolaterale ale enterocitelor este inhibată de glucozizii cardiotonici (ouabaină și digitală).

Pompa neutră de  $\text{NaCl}$ , situată la nivelul suprafeței apicale a enterocitelor, acționează în special în segmentele mai distale ale intestinului



subțire și realizează transportul NaCl în ambele sensuri, dar în mod normal predomină sensul din spre lumen spre enterocit (absorbția). Această pompă neutră realizează un dublu schimb ionic: schimbul cationic de  $\text{Na}^+$  pentru  $\text{H}^+$  și schimbul anionic de  $\text{Cl}^-$  pentru  $\text{HCO}_3^-$  (care provine din metabolismul enterocitar). Sursa de energie pentru funcționarea pompei neutre de NaCl este exogenă.

Nu sînt cunoscute încă interacțiunile dintre pompa de  $\text{Na}^+$ , pompa neutră de NaCl, schimburile  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  și  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  și metabolismul celular. Dar este clar că electroneutralitatea conținutului intraluminal trebuie păstrată și de aceea, dacă unul din acești cationi sau anioni crește, va scădea în mod compensator similarul său. Urmarea acestor schimburi ionice, obișnuit perfect controlate, este creșterea pH-ului conținutului intestinal de la 6,5 la 7,5.

În colon se absorb în condiții obișnuite aproximativ 15 mEq  $\text{Na}^+$  pe zi, dar capacitatea maximă de absorbție este de 400 mEq. În condițiile restricției alimentare a  $\text{Na}^+$  ionul este reținut în organism, eliminările în fecale scăzînd pînă la 2 mEq/24 ore. Mecanismele care asigură resorbția  $\text{Na}^+$  din colon nu sînt suficient precizate, dar calitativ sînt similare cu cele din intestinul subțire. S-a demonstrat existența unei pompe electrogenice de  $\text{Na}^+$ , precum și a unei pompe care transportă NaCl, schimburi cuplate  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  și  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  și un transport adus de  $\text{Na}^+$  independent de  $\text{Cl}^-$ .

### Clorul

Clorul se absoarbe din intestin corelat cu absorbția  $\text{HCO}_3^-$ . În lichidele jejunale concentrația  $\text{Cl}^-$  scade la 60—70 mEq/l și cea a  $\text{HCO}_3^-$  ajunge la 45 mEq/l. Aceste

date demonstrează interdependența absorbției celor doi ioni și intensitatea schimburilor intestinale. Se admite că în jejun transportul  $\text{Cl}^-$  se face prin difuziune pasivă, consecutiv absorbției  $\text{Na}^+$  creîndu-se o electronegativitate a chimului și o electropozitivitate a bazei enterocitelor,  $\text{Cl}^-$  mișcîndu-se de-a lungul acestui gradient electric, urmînd  $\text{Na}^+$ . Transportul pasiv este mecanismul răspunzător pentru cea mai mare parte a  $\text{Cl}^-$  absorbit din intestin, dar în ileon și în colon acționează și mecanisme active, care transportă  $\text{Cl}^-$  împotriva unor gradienti osmotice și electrice, acestea din urmă fiind estimate la —15 mV. Cercetările efectuate la pacienți ileostomizați pentru diverse afecțiuni, în special rectocolite hemoragice și neoplazii, au precizat că la nivelul cecului și al colonului ascendent se absorb zilnic 70—80 mEq  $\text{Na}^+$  și 30—40 mEq  $\text{Cl}^-$ . Transportul activ al  $\text{Cl}^-$  în ileon și colon este rezultatul activității pompei neutre de NaCl și se realizează cuplat cu transportul în sens opus al  $\text{HCO}_3^-$  (schimbul anionic), prin acest mecanism secretîndu-se în lumenul intestinal un număr de  $\text{HCO}_3^-$  egal cu cel de  $\text{Cl}^-$  absorbiți. Aportul de  $\text{HCO}_3^-$  în intestin este necesar pentru a neutraliza produșii acizi elaborați de către bacterii, mai ales în colon. Absorbția activă ileocolică a  $\text{Cl}^-$  depinde deci de rata secreției  $\text{HCO}_3^-$ , la rîndul său, condiționată de intensitatea metabolismului enterocitar,  $\text{Pco}_2$  intestinal, pH etc. Pe colonul de șobolan *in vitro* s-a dovedit că lipsa  $\text{Na}^+$  și a  $\text{HCO}_3^-$  reduce transportul net al  $\text{Cl}^-$  în prezența glucozei și invers înlăturarea  $\text{Cl}^-$  sau a  $\text{HCO}_3^-$  reduce net absorbția  $\text{Na}^+$ . Colonul are capacitatea maximă de absorbție a  $\text{Cl}^-$  pînă la 560 mEq, dar în condiții obișnuite se ab-



sorb zilnic doar aproximativ 30 mEq  $\text{Cl}^-$  și prin fecale se elimină doar 2 mEq.

### Bicarbonatul

Bicarbonatul, provenit în special din secreția pancreatică și secundar din cea biliară, se absoarbe din jejun relativ puternic, datorită secreției active de  $\text{H}^+$ . Această secreție continuă atât timp cât pH-ul intrajejunal este mai mare de 6,0 și concentrația  $\text{HCO}_3^-$  este peste 2,3 mM. În schimbul ionilor  $\text{H}^+$  secretați în lumen se absoarbe  $\text{Na}^+$  și apă. Nu se cunosc fazele și mecanismele de transport intraenterocitar ale  $\text{HCO}_3^-$ , dar ionul se depune la nivelul zonelor bazală și laterale ale enterocitelor (zona peritoneală) și apoi în interstițiile dintre enterocite. La nivelul ileonului și al cecului  $\text{HCO}_3^-$  este excretat prin activitatea pompei neutre de  $\text{NaCl}$  (schimbul anionic), de aceea concentrația ionului la acest nivel este crescută. Această situație demonstrează că *pool-ul*  $\text{HCO}_3^-$  este foarte labil. Dar în segmentele distale ileale și în cec  $\text{HCO}_3^-$  se combină în lumen cu  $\text{H}^+$ , rezultând  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , care este rapid descompus în  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$  de către flora colică și ca urmare eliminările de  $\text{HCO}_3^-$  în fecale sînt reduse (5 mEq).

### Potasiul

Potasiul, element important pentru metabolismul general, este absorbit pasiv de-a lungul tractului intestinal. În duoden ajung zilnic aproximativ 120 mEq  $\text{K}^+$ , din care 50 sînt de origine alimentară și restul provin din secrețiile digestive (15 mEq din salivă, 35 mEq din suc gastric și 20 mEq din secrețiile biliopancreatice) (fig. 148). Din această cantitate în segmentele superioare ale intestinului se absorb 100 mEq

$\text{K}^+$  (60 în duoden și 40 în jejun),  $\text{K}^+$  difuzînd în special, prin spațiile laterocelulare și prin joncțiunile intercelulare, se echilibrează electrochimic cu concentrația plasmatică și cu diferența de potențial transepitelial.

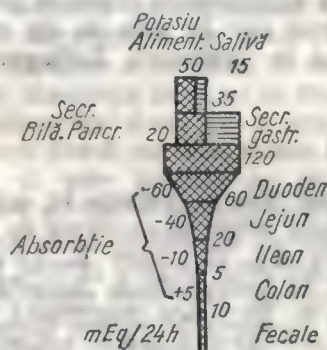


Fig. 148 — Debitul zilnic de  $\text{K}^+$  la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

lial. Mecanismele transportului  $\text{K}^+$  nu sînt încă precizate, dar se pare că un rol important în transportul pasiv al ionului dețin mișcările apei (efectul de „dragare“). De asemenea pompa electrogenică din membranele laterobazale ale enterocitelor, concomitent cu expulzia  $\text{Na}^+$  din celule introduce  $\text{K}^+$ , dar  $\text{K}^+$  are tendința de a părăsi rapid celula, astfel fiind menținută hipoosmolaritatea epitelului intestinal. Se pare că organismul dispune de mecanisme mult mai bine coordonate pentru păstrarea activității pompei de  $\text{Na}^+$  și a *pool-ului*  $\text{Na}^+$  în general, decît pentru conservarea rezervelor de  $\text{K}^+$ . În sectorul ileocecal s-a demonstrat tendința de a secreta  $\text{K}^+$  și nu de a-l absorbi. Capacitatea colonului de a secreta  $\text{K}^+$  este foarte mare (45 mEq/24 ore), dar în condiții obișnuite se secretă doar aproximativ 7 mEq/24 ore, astfel încît excreția  $\text{K}^+$  în fecale este de aproxi-

mativ 10 mEq (dublă deci față de excreția  $\text{Na}^+$ ).

În condiții patologice transportul  $\text{K}^+$  din mucoasa intestinală în lumen este foarte intens, determinând depleții potasice severe, situație întâlnită în sindroamele diareice prelungite, mai ales în cele de tip coleriform și în sindromul Zollinger-Ellison.

### Fierul

Fierul (Fe) se găsește în organismul unui adult în cantitate de aproximativ 4 g, din care 2—2,5 g sub formă de hemoglobină. Această cantitate de fier este menținută printr-un echilibru dinamic adecvat între pierderi și aportul alimentar. Deoarece în condiții obișnuite pierderile de fier sînt foarte mici (1—2 mg pe zi), echilibrul *pool*-ului fierului este asigurat în special prin variații ale absorbției.

Fierul se absoarbe din intestin prin mecanisme complexe încă insuficient cunoscute. Sediul electiv al acestei absorbției este zona duodenală și primele anse jejunale, procesul avînd loc exclusiv la nivelul enterocitelor. Absorbția intestinală a fierului este controlată probabil printr-un mecanism de *feedback* între fierul din depozite și cel existent în mucoasa duodeno-jejunală. Ținînd seama de consumul mare de fier al organismului (necesitățile hematopoietice și celulare, descuamarea celulelor epiteliale, în special a celor cutanate, excreția biliară, sîngerările urinare, nevoile creșterii etc.), căroră li se adaugă la femei și sîngerările catameniale și cele legate de graviditate, este de presupus că dinamica acestui *feedback* trebuie să fie foarte vie.

În condiții fiziologice, nevoile zilnice de fier la adult sînt de 1 mg la bărbat și de 2—3 mg la femeie (cu

creșteri suplimentare în perioadele de graviditate și climax). Anumite alimente, care asigură aproximativ jumătate din necesitățile energetice ale organismului (glucide, lactate), realizează un aport de fier de numai 10% din necesități, în timp ce alte alimente (carnea, ouăle, zarzavaturile, cerealele și fructele) asigură 90% din necesități.

Secreția gastrică acidă constituie prima etapă digestivă pentru pregătirea absorbției fierului, acesta fiind desfăcut din legăturile sale organice din alimente și menținut în suspensie sub formă de fier ionizat. Combinarea fierului ionizat cu o substanță mucopolizaharidică, elaborată de sucul gastric acid, contribuie la menținerea acestei stabilități. În același timp  $\text{H}^+$  din sucul gastric favorizează transformarea fierului feric ( $\text{Fe}^{3+}$ ) în fier feros ( $\text{Fe}^{2+}$ ), care se absoarbe mai rapid. Pe baza observației că administrarea simultană de Fe și extracte pancreatice provoacă inhibiția absorbției Fe, s-a emis ipoteza că în secreția pancreatică exocrină există o substanță cu această proprietate. Studii experimentale recente au furnizat însă rezultate contradictorii. Cu toate acestea sînt citate frecvent observații care arată că în pancreatitele cronice există hipersideremie. Se pare că pancreasul intervine în absorbția Fe prin intermediul digestiei proteinelor și mai ales al transformării acestora în oligopeptide și aminoacizi, care fixează fierul anorganic (Fe feros) pe care îl mențin în soluție. Fierul feric, mai ales cel provenit din hem, este fixat de unele oligopeptide și nepolimerizat, însă transportarea sa la nivelul enterocitelor nu se face decît după transformarea în Fe feros „in situ”, adică la nivelul lumenului duodeno-jejunal. Aminoacizii și oligopeptidele contribuie



deci la fixarea fierului în stare de sol și la transportul său din lumen către epiteliul de absorbție, numai în stare de Fe feros, proces care este mai lent. În deficitul tripsinic, Fe feros ajunge ca atare din stomac și merge direct spre epiteliul de absorbție unde transferul acestuia se face mai rapid. Transportori mai lenti, dar mai eficienți ai Fe feros din lumen către enterocite, sînt și hexozele și vitamina C.

La nivelul „marginii în perie” liganzii fierului (aminoacizi, hexoze, acid ascorbic etc.) sînt desfăcuți de legăturile lor cu acest element, prin mecanisme încă necunoscute. Liganzii se reîntorc în lumenul intestinal, în timp ce Fe feros traversează mucoasa duodeno-jejunală și la nivelul citoplasmei se combină cu apoferitina existentă la acest nivel formînd feritina, complexul fier-feritină fiind transportat la nivelul polului bazal, unde are loc procesul de transfer către polul sanguin. Semnalele care dirijează variațiile acestui proces de absorbție vin din sînge la nivelul criptelor Lieberkühn și sînt reprezentate de eritropoietină și complexele circulante ale Fe. Trecerea fierului în plasmă se face printr-un mecanism activ, dar nu se cunosc detaliile acestui proces. Fierul rămîne cuplat cu feritina, se elimină în lumenul intestinal, odată cu descuamarea enterocitelor și contribuie astfel la creșterea cantității de Fe intraluminal.

Se pare că în enterocit se găsesc două *pool-uri* de fier și anume:

— fierul feric legat de feritină este o formă de depozitare temporară, din care o parte trece în plasmă după reducere și cea mai mare parte este eliminată în lumenul intestinal odată cu descuamarea celulară. Fierul este stocat de feritină atunci cînd rezervele de fier sînt normale

și absorbția este inhibată, în timp ce în carențele de fier resorbția fierului este crescută, pentru că o parte din fierul stocat este redus și trece în plasmă;

— fierul feros este legat de o proteină vectoare asemănătoare transferinei, constituind un *pool* foarte mobil destinat absorbției. În carențe de fier absorbția fierului se face intens, deoarece după ce a intrat în enterocit fierul nu este stocat în feritină, ci este preluat de proteine vectoare și trecut în sînge (28).

Unele stări patologice ca hipoxia, stările febrile, stările cașectice, precum și unele substanțe chimice (din nitrofenol) împiedică trecerea Fe de la polul bazal al enterocitelor în circulație. Cînd există tendință la scăderea *pool-ului* Fe, absorbția acestuia este crescută, în timp ce în situația inversă, absorbția este scăzută. În general Fe din structura Hb alimentare se absoarbe foarte rapid chiar și sub formă de complex Fe-Hb, decuplarea de Hb putînd fi realizată la nivelul enterocitului. Fitații din structura unor cereale (porumb în special), fasolea, diversele vegetale etc. inhibează procesul de absorbție a Fe. De asemenea, administrarea simultană de fier medicamentos și alimente bogate în fier, duce la diminuarea absorbției fierului medicamentos. Aceasta înseamnă că mucoasa intestinală, precum și fazele pregătitoare pentru absorbția Fe sînt cu mult mai adecvate pentru procesele de transfer fiziologic și mai puțin pentru mecanismele farmacologice.

### Calciul

Calciul este caracterizat la om printr-un aport alimentar redus, un coeficient de absorbție mai mic decît al ionilor monovalenți și pierderi fecale și urinare obligatorii de apro-



ximativ 800 mg/24 ore. Aportul alimentar este variabil între 500 și 1 500 mg/24 ore și se adaugă celor aproximativ 400 mg calciu descărcat în intestin prin secrețiile digestive. Din această cantitate se absoarbe o cotă variabilă în funcție de forma sub care se află calciul, necesitățile organismului și influența unor factori sistemici (vitaminele D, parathormonul etc.). Un adult normal, care prestează o muncă moderată, se menține în echilibru calcic cu un aport de aproximativ 800 mg/24 ore, necesitățile fiind crescute în perioadele de creștere, la femei în timpul gravidității și lactației, precum și la cei care prestează muncă grea.

Calciul de origine alimentară sau secretat în intestin se absoarbe numai sub formă ionizată ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ionizarea fiind facilitată de HCl din suc gastric, care dizolvă calciul insolubil și/sau îl eliberează din complexe proteice. Proporția calciului resorbit depinde într-o oarecare măsură și de forma sub care a fost ingerat, sărurile solubile (cloruri gluconati etc.) resorbindu-se cel mai ușor, în timp ce sărurile insolubile (oxalați, fitați etc.) se resorb numai după ce au fost solubilizate sub acțiunea HCl. Componentii alimentari care măresc solubilitatea calciului și anume aminoacizii (lizina, arginina), glucidele (glucoza, lactoza, pentozele) favorizează absorbția, iar cei care formează complexe insolubile (acizii grași cu lanț lung) scad absorbția.

Absorbția maximală a calciului are loc în duoden și jejun și apoi scade progresiv în ileon, deși se mai produce și în colon. S-a demonstrat existența unei strânse legături funcționale între rata absorbției calciului în jejun și ileon, în sensul că în cazul unor leziuni jejunale procesul de rezorbție este intensificat în ileon. Absorbția calciului prezintă două etape succesive: luminală și mucoa-

să. În lumenul intestinal  $\text{Ca}^{2+}$  și vitamina D sînt legate, împreună cu lipidele, în zonele nepolare ale miceliilor (a se vedea „Digestia și absorbția lipidelor“). Trigliceridele cu structuri moleculare largi fixează mai ușor calciul și vitamina D la nivelul miceliilor respective. Complexele miceliene sînt dirijate spre zona apicală a enterocitelor unde are loc decuplarea, sărurile biliare se reîntorc în lumen, iar  $\text{Ca}^{2+}$  și acizii grași sînt preluați separat de receptori de membrană și introduși în celulă. Există o competiție între calciu, fier și glucoză pentru preluarea lor la nivelul receptorilor pentru calciu, ceea ce sugerează posibilitatea ca acești receptori să fie comuni; de asemenea concentrația  $\text{Na}^+$  la nivelul membranei enterocitare contribuie la influențarea ratei absorbției calciului, care se va absorbi în cantități mai mari cînd concentrația  $\text{Na}^+$  va fi scăzută.

Transferul  $\text{Ca}^{2+}$  în segmentele superioare ale intestinului subțire este activ, se face deci împotriva unor gradiente electrice și de concentrație și necesită energie, furnizată prin hidroliza legăturilor fosfat macroergice ale ATP-ului, glucoză și  $\text{O}_2$ . De aceea, procesul este inhibat de toxicele metabolice, hipoxie și hipotermie. Se admite că transferul  $\text{Ca}^{2+}$  din lumen în enterocit s-ar realiza în cea mai mare parte printr-un sistem de cărăuși membranari, care după ce au introdus  $\text{Ca}^{2+}$  în celulă se reîntorc la exteriorul celulei pentru a prelua și transporta noi ioni de calciu. Dar este probabil că o cotă mai redusă de calciu s-ar resorbi și prin simplă difuziune, mai ales în duoden unde se realizează concentrații intraluminală mai mari de calciu.

$\text{Ca}^{2+}$  care a străbătut membrana apicală enterocitară, se pare că se



acumulează în vezicule, care ar face parte din aparatul Golgi și, mai ales, în mitocondrii. Cercetările experimentale au demonstrat, în zonele mucoasei intestinale în care are loc absorbția cea mai intensă a calciului, existența unei proteine care leagă calciul intracitoplasmatic (Ca B.P. — *Calcium Binding Protein*), sintetizată probabil sub influența vitaminei D, pentru că este absentă în carențele acestei vitamine. După unii autori Ca B.P. elaborată în citoplasma enterocitară ar ajunge la nivelul „marginii în perie”, unde ar avea rolul de a capta și introduce în celulă  $\text{Ca}^{2+}$  din lumenul intestinal servind drept cărauș, în timp ce alți autori admit că din veziculele intracitoplasmatiche  $\text{Ca}^{2+}$  este transferat de către un transportor saturabil Ca B.P., care fixează ionul puternic. Din enterocite  $\text{Ca}^{2+}$  trece pe la nivelul membranelor laterobazale în lichidele interstițiale. Nu se cunoaște mecanismul prin care se realizează eliberarea  $\text{Ca}^{2+}$  de Ca B.P. și transferul său prin membrane. Evidențierea unei ATP-aze  $\text{Ca}^{2+}$  dependente, a cărei activitate este stimulată de vitamina D, sugerează că această enzimă ar fi necesară pentru eliberarea energiei necesară pentru desfășurarea complexului  $\text{Ca}^{2+}$ —Ca B.P.

Transferul  $\text{Ca}^{2+}$  din intestin este controlat de către vitamina D și parathormon. Vitamina D, cea mai slab reprezentată în rația alimentară obișnuită, provine în cea mai mare parte prin iradierea cu ultraviolete a unui precursor cutanat (7-dehidrocolesterol). Vitamina astfel obținută ( $\text{D}_3$ ), precum și cea obținută prin iradierea ergosterolului de origine vegetală ( $\text{D}_2$ ), nu sînt active asupra procesului de absorbție intestinală a calciului decît după hidroxilare și transformare în compusul 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25—DHCC). A-

ceastă transformare are loc în două etape și anume: în prima, vitamina  $\text{D}_3$  este hidroxilată în ficat, rezultînd compusul 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC), apoi acest compus, legat de o proteină, este transportat la rinichi, unde este hidroxilat încă odată, sintetizîndu-se 1,25-DHCC, compusul cel mai activ al vitaminei  $\text{D}_3$ . Sub acțiunea acestui compus se produce creșterea înălțimii mucoasei intestinale și a rezistenței mecanice, accelerarea diviziunilor și reînnoirea celulelor și mai ales activarea sintezei enterocitare de ATP-ază și Ca B.P. Cercetări amănunțite au precizat că la nivelul enterocitar compusul 1,25-DHCC se comportă ca un hormon steroid, fixîndu-se pe receptori specifici și declanșînd mesaje spre nucleu, consecutiv cărora crește sinteza intracelulară de proteine, în special de Ca B.P. De aceea, efectul stimulant al vitaminei D asupra absorbției intestinale a calciului se manifestă numai după aproximativ 14 ore și, odată declanșat, se menține. Absorbția deficitară a vitaminei D se asociază cu malabsorbția calciului, fenomen curent întîlnit în afecțiunile care determină steatoree.

Sinteza renală a compusului 1,25-DHCC este reglată de nivelul calcemiei și fosfatemiei, concentrația sanguină a vitaminei  $\text{D}_3$  și parathormon. Scăderea calcemiei sub 90 mg/l este urmată de sinteza crescută de 1,25-DHCC și scăderea sintezei de 24,25-DHCC, un compus inactiv al vitaminei  $\text{D}_3$ , iar la calcemii între 90 și 100 mg/l această relație se inversează. Aceste modificări sînt condiționate de nivelul fosfatemiei, la rîndul ei, controlată de PTH. Atît hipocalcemia cît și hipofosfatemia stimulează sinteza de 1,25-DHCC, ca și PTH, iar hipercalcemia și hipofosfatemia au efecte inverse. Mecanismul de acțiune al PTH este încă în discuție, ca de altfel și legăturile



sale funcționale cu producții activați ai vitaminei D, dar cei mai mulți autori admit că PTH influențează sinteza de 1,25-DHCC prin modificări ale excreției renale a fosfaților.

Numeroși alți hormoni influențează absorbția intestinală a calciului, dar aceste efecte sînt în condiții obișnuite de importanță secundară în cadrul metabolismului calcic. Astfel calcitonina — hormonul hipocalcemiant secretat de către celulele provenite din creasta neurală — în doze mici diminuează absorbția intestinală a calciului, iar în doze mari o stimulează. Aceste efecte necesită prezența vitaminei D. Glucocorticoizii diminuează absorbția intestinală a  $\text{Ca}^{2+}$  printr-un efect antivitamină D.

Cu toate că a fost mult investigată absorbția intestinală a calciului este încă insuficient elucidată.

### Magneziul

Magneziul se absoarbe prin mecanisme pasive, încă insuficient cunoscute în prezent. Nevoile zilnice de Mg de 150—200 mg, sînt satisfăcute de aportul alimentar. Sediul optim de absorbție este jejunul. Deși există deosebiri esențiale între mecanismele de absorbție ale  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Mg}^{2+}$ , în steatoree se remarcă pierderi direct corelate ale acestor minerale, ducînd la accentuate situații de hipocalcemie și hipomagneziemie. În diareile acute malabsorbția magneziului este mai accentuată comparativ cu cea a calciului. În leziunile jejunale, funcția de absorbție pasivă a  $\text{Mg}^{2+}$  este preluată de către sectorul ileal. Avînd un rol remarcabil în reglarea funcțiilor tuturor fibrelor musculare,  $\text{Mg}^{2+}$  este un ion vital. Scăderea sa sub nivelul critic în organism duce la oprirea activității cardiace.

### Oligoelementele

Oligoelementele (cobalt, zinc, crom, seleniu, mangan, cupru, brom etc.) se absorb pasiv, dar mecanismele intime nu sînt cunoscute. Importanța acestor oligoelemente în economia organismului a devenit foarte clară în urma observațiilor clinice și biologice din cursul nutriției parenterale exclusive în tratamentul unor afecțiuni. Troficitatea fanerelor, tegumentelor, starea psihică, funcționalitatea hepatică, renală și cardiacă sînt dependente în mare măsură de prezența în organism a acestor oligoelemente. Adăugarea lor în lichidul de perfuzie ce conține soluții nutritive, a dus la rapida dispariție a modificărilor trofice și funcționale din sectoarele menționate. În ultimii 5 ani sînt în curs de studiu, cu oligoelemente marcate, procesele intime de absorbție și metabolismul acestora. Unele observații recente sugerează că aceste oligominerale intră în structurile complexe hormonale, vitaminice și proteice, avînd importanță în primul rînd asupra structurii receptorilor celulari.

### Absorbția sărurilor biliare și circulația enterohepatică

Absorbția sărurilor biliare și circulația enterohepatică a acestora au primit o atenție deosebită în fiziopatologia digestivă, datorită rolului acestor constituenți biliari în procesul de micelizare și digestie a grăsimilor, precum și a capacității limitate de sinteză hepatocitară și de menținere constantă a pool-ului lor (11).

Acizii biliari (AB), precursori ai sărurilor biliare, se împart în două categorii certe și o a treia probabilă: AB primari (reprezențați prin acizii



chenodeoxicolic sau chenic și colic) și AB secundari rezultați din degradarea microbiană în lumenul intestinal a primilor (acidul deoxicolic și litocolic). Studii intensive privind litogenoza și posibilitatea dizolvării unor calculi au dus la descoperirea acidului ursodesoxicolic, cu origine încă necunoscută.

Ficatul sintetizează zilnic 500—800 mg acizi biliari, din care 2/3 acid colic și 1/3 acid chenodeoxicolic. Acești acizi biliari primari constituie aproximativ 80% din totalul sărurilor biliare prezente în bilă, restul de 20% fiind format de acizii biliari secundari, rezultați prin degradarea primilor în intestin, în special de acidul deoxicolic care se reabsoarbe ușor.

Hepatocitele sintetizează acizii biliari primari din colesterol, printr-o serie de reacții catalizate de enzime microsomiale, mitocondriale și citoplasmice. Dintre factorii care influențează sinteza hepatică de acizi biliari menționăm: dinamica circuitului enterohepatic, rezervele hepatocitare, conținutul alimentelor în colesterol, necesarul de acizi biliari etc., în timp ce factorii hormonal și nervoși, pH-ul sanguin nu par a interveni în controlul sintezei acizilor biliari.

Acizii biliari principali (colic, chenodeoxicolic și deoxicolic), înainte de a fi secretați în căile biliare, sînt conjugați intrahepatocitar în cea mai mare parte cu aminoacizii glicina și taurina, printr-o legătură peptidică puternică. Taurina provine din proteinele alimentare și, la diverse alte specii, cu excepție mamiferelor, și chiar la fătul uman, este singurul aminoacid cu care sînt conjugate sărurile biliare. Fiind însă limitată cantitativ, cota de acizi biliari taurinoconjugați este mai redusă comparativ cu cea de glicinoconjugați, glicina fiind foarte larg disponibilă.

O parte mai redusă a acizilor biliari este conjugată cu gruparea  $\text{SO}_3\text{H}^-$ , sulfoconjugarea fiind un mecanism important doar pentru acidul litocolic, iar pentru ceilalți acizi biliari numai în condiții de colestază. Conjugarea mărește hidrosolubilitatea și eficiența acizilor biliari în procesele de digestie și absorbție. După conjugare și formarea de săruri biliare de Na și K, acestea sînt secrete activ în canaliculele biliare, contra unui mare gradient de concentrație. Transportorul sărurilor biliare este diferit de cel al altor anioni (bilirubină, bromsulfonftaleină). După ce străbat peretele canaliculelor biliare, sărurile biliare se

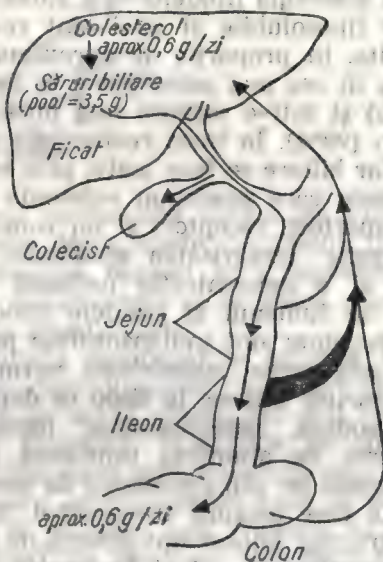


Fig. 149 — Schema circulației enterohepatice a sărurilor biliare (reprodusă după Hill R. A. și Kern F., 1977).

concentrează în etapa veziculară și vor ajunge în intestin în perioada digestivă (fig. 149).

Bila conține 6 săruri biliare principale în următoarele proporții: glicocolat (GC) 31%, taurocolat (TC)



10%, glicochenodeoxicolat (GCDC) 28%, taurochenodeoxicolat (TCDC) 9%, glicodeoxicolat (GDC) 17% și taurodeoxicolat (TDC) 5%. Determinarea unor raporturi între diversele săruri biliare are importanță atât pentru investigarea proprietăților fiziologice ale bilei, cât și pentru capacitatea ei litogenă. Dintre aceste raporturi menționăm:

— raportul dintre glicinoconjugăți și taurinoconjugăți (raportul G/T), având valoare medie la adult 3,2 și limite cuprinse între 1 și 6.

— raportul colat/chenodeoxicolat/deoxicolat cu valori medii 1,1/1/0,6.

În intestinul proximal sărurile biliare, angajate în miceli mixte, asigură absorbția lipidelor și a substanțelor liposolubile și apoi sunt reabsorbite, în proporție de aproximativ 95%, în cea mai mare parte în ileon (80%) și într-o măsură mai mică în colon (20%). În ileon reabsorbția sărurilor biliare se face activ, prin mecanisme care presupun existența de transportori, receptori și un consum energetic. Integritatea epiteliului ileal și o concentrație normală de  $\text{Na}^+$  în lumenul și celulele ileonului terminal sunt indispensabile pentru asigurarea reabsorbției normale a sărurilor biliare, în timp ce depleția sodată, colestiramina, lignina, sărurile de aluminiu inhibează reabsorbția lor (8). Receptorii de membrană care asigură transportul ileal al sărurilor biliare sunt diferiți de cei ai vitaminei  $\text{B}_{12}$  și ai factorului intrinsec. Sărurile biliare trihidroxilate (glicino- și taurinoconjugăți) se absorb de 7 ori mai ușor decât cele dihidroxilate și de 10 ori mai ușor decât cele monohidroxilate, afinitatea sărurilor conjugate pentru transportor este de 5 ori mai mare, iar taurinoconjugății sunt absorbiți mai rapid decât glicinoconjugății. În ileon se absorb deci săruri biliare foarte ionizate, mai ales componenți

ai acizilor biliari principali și în mod exclusiv taurinoconjugății.

Sărurile biliare ajunse în intestin se absorb parțial și prin difuziune pasivă de-a lungul întregii mucoase intestinale și colice, cantitatea resorbită depinzând de ionizarea și pK-ul sărui biliare și de pH-ul mediului. Difuziunea pasivă sub formă neionizată este de 6 ori mai rapidă decât sub formă ionizată, de aceea în jejunul proximal, unde pH-ul este scăzut și sărurile biliare în cea mai mare parte conjugate, resorbția pasivă este minimă și constă doar în săruri glicinoconjugate, mai ales ale acidului chenodeoxicolic și mai puțin ale acidului colic. În schimb, în colon sărurile biliare sunt în mare parte deconjugate și având un pK ridicat se reabsorb prin difuziune pasivă sub formă neionizată, reprezentând aproximativ 20% din cantitatea total reabsorbită.

Pool-ul sărurilor biliare este doar de aproximativ 4 g dar, ca urmare a faptului că cea mai mare parte a sărurilor biliare excretate în intestin sunt reabsorbite și, ajunse prin singele portal la ficat sunt excrete din nou în intestin — circuitul entero-porto-hepatic —, debitul zilnic de săruri biliare în intestin este de 12—40 g, consecutiv repetării circuitului de 6—8 ori. Prin faptul că sărurile biliare conjugate sau deconjugate sunt rapid și aproape total epurate de ficat din singele portal, în singele circulației sistemice se găsesc doar cantități reduse de săruri biliare, constituenți potențial periculoși (normal pe nemincate doar aproximativ 0,08 mg/100 ml sau 0,3% din pool-ul total biliar). Reciclarea de mai multe ori pe zi a unei cantități reduse de săruri biliare permite deci ca pool-ul biliar total să fie menținut doar prin sinteza hepatocitară zilnică a aproximativ

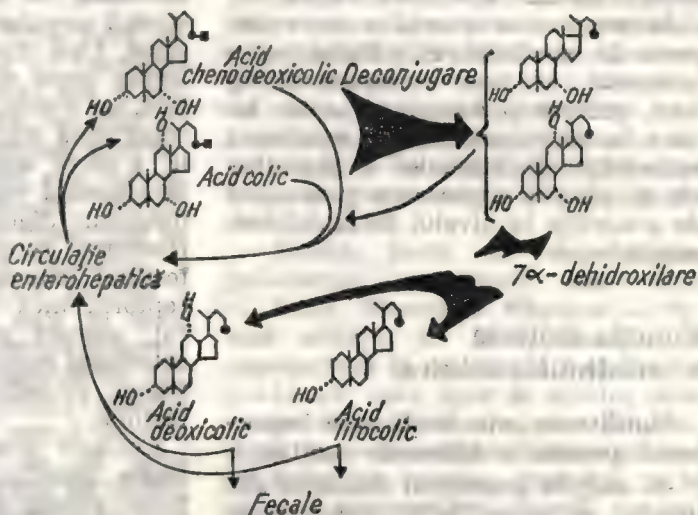


500 mg acizi biliari, care se pierd prin scaun și în cantități minime prin urină (10—25 mg/24 ore).

Sărurile biliare care nu au fost reabsorbite suferă acțiunea florei colonice, care realizează deconjugarea și

ului epiteliului colonic și creșterea permeabilității mucoasei colonice, situație care accentuează fenomenul de exudație. Adăugate la efectele directe ale florei microbiene patogene asupra mucoasei intestinale, a-

Fig. 150 — Modificările celor doi acizi biliari principali suferite în tractul digestiv sub influența bacteriană. Procesul cuprinde mai multe etape, importante fiind în special deconjugarea și 7 $\alpha$ -dehidroxilarea (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).



apoi dehidroxilarea lor, transformând acizii biliari primari în secundari, parte din aceștia din urmă eliminându-se în scaun (Fig. 150). Astfel acidul chenodeoxicolic ajuns în colon formează prin dehidroxilare acid litocolic care, nefiind absorbabil, se elimină în cantitate de aproximativ 300 mg pe zi, iar acidul colic, prin dehidroxilare, se transformă în acid deoxicolic, care se elimină în cantitate de 200 mg/zi și o cantitate egală se reabsoarbe și ajunge din nou la ficat.

În condiții de disbioză, sărurile biliare deconjugate, pe lângă faptul că se elimină prin scaun, exercită și o serie de efecte secundare, printre care: împiedicarea absorbției apei și sodiului, generând diaree de tip coleretic, iritarea chimică a mucoasei ileocolonice, cu implicații în procesul de absorbție a altor substanțe din lumen, accentuarea turnover-

ceste mecanisme induse de sărurile bilare deconjugate contribuie la accentuarea diareei și a sindromului de malabsorbție (a se vedea „Rezecțiile intestinale“).

Studii comparative privind efectele deconjugatilor acizilor chenic și colic arată efecte net mai nocive ale primului. Eforturile de sinteză hepatocitară sînt cu mult mai mari pentru acidul chenic, care se elimină în cantități mai crescute în bilă, alături de omologul său deconjugat, care este slab utilizat pentru resinteze, fiind excretat mai rapid în bilă.

Accentuarea proceselor de disbioză intestinală face ca sintezele hepatocitare să nu mai poată ține pasul cu pierderile, care pot atinge 1,5 g deconjugati ai sărurilor biliare zilnic, ceea ce are ca urmare instalarea depleției pool-ului bilar. Bila va fi calitativ și cantitativ deficitară

În aceste substanțe cu rol important în digestia și absorbția lipidelor. Unul din constituenții premergători sintezei acizilor biliari, colesterolul, va fi absorbit deficitar, se pare înainte de a se instala steatozele, generând un adevărat cerc vicios.

În prezent se acordă o mare importanță studiului circuitului enterohepatic al unor componente biliari, precum și dozării sărurilor biliare în sânge, atât pentru evaluarea capacității funcționale a ficatului, cât și pentru explorarea procesului de absorbție la nivelul ileonului terminal.

### Funcția motorie a intestinului subțire

Motilitatea intestinală este importantă pentru următoarele motive:

- asigură amestecul chimului alimentar cu secrețiile bilio-pancreatice, contribuind astfel la buna desfășurare a procesului de digestie;

- realizează un contact cât mai larg al alimentelor digerate parțial sau total cu mucoasa intestinală, necesar pentru definitivarea procesului de digestie și asigurarea absorbției;

- produce progresiunea distală a conținutului endoluminal, cu o rată adecvată pentru a se putea realiza absorbția optimă (aproximativ 1 cm/min), astfel încât de obicei reziduurile prinzului precedent părăsesc ileonul atunci când în stomac este introdus un nou prinz;

- împiedică ascensiunea florei microbiene din colon în intestinul subțire.

Activitatea motorie globală a intestinului subțire este înțeleasă mai bine dacă este considerată ca o funcție care facilitează digestia și absorbția-funcțiile majore ale intestinului subțire.

Funcția motorie a intestinului subțire este realizată prin activitatea musculaturii netede cu orientare longitudinală (stratul extern) și circulară (stratul intern), în realitate ambele straturi având o dispoziție spiralată, cu spirele mai strânse în stratul circular decât în cel longitudinal. Cele două straturi musculare, legate între ele prin punți musculare, au o bogată inervație intrinsecă constituită din plexurile intramurale, a căror activitate este controlată de sistemul vegetativ extrinsec și de hormoni digestivi și extradigestivi. Numeroși receptori din peretele intestinal (chemo-, osmo- și presoreceptori), încă neidentificați structural, asigură permanenta reglare a activității motorii, în funcție de cantitatea și calitățile conținutului intestinal.

Celulele musculare netede din pereții intestinali sunt organizate într-un sistem de sincitiu funcțional, datorită existenței nexusurilor, fuziuni ale suprafețelor membranelor adiacente, la nivelul cărora rezistența electrică a membranelor celulare este foarte redusă, astfel încât un potențial de acțiune generat într-o fibră musculară se poate transmite rapid și ușor fibrelor învecinate. Spre deosebire de miocard, care prezintă o organizare morfofuncțională similară, organizarea sincitială a intestinului nu este prezentă pe întreaga musculatură, ci doar pe porțiuni limitate, de aceea contracțiile musculare se propagă lent și nu cuprind întreg intestinul.

Cercetările asupra motilității intestinale au furnizat o serie de date contestabile, deoarece cele mai multe au fost efectuate pe intestinul gol, care este aproape lipsit de activitate motorie, iar stimularea motricității s-a făcut de obicei prin introducerea unor balonase, metodă care evidențiază efectele distensiei intestinale,



dar nu și răspunsul hormonal declanșat de unii constituenți ai chimului și care probabil că este dominant în condiții fiziologice.

### Motilitatea bulbului duodenal

Regiune de tranzit între două organe care se contractă cu frecvențe diferite, bulbul duodenal are o motricitate diferită atât de cea gastrică cât și de cea a duodenului inferior. La om bulbul duodenal este un rezervor de formă aproape sferică, lung de 2—5 cm și cu capacitate de 5—10 ml. Musculatura circulară a stomacului este separată de cea a duodenului printr-un sept de țesut conjunctiv, iar musculatura longitudinală gastrică, în proporție de 3/4, se unește cu cea circulară imediat înaintea septului, iar restul de 1/3, mai ales fasciculele de pe mica curbură, trec neîntrerupte pe bulbul duodenal. Ritmurile electrice de bază ale stomacului și duodenului sînt diferite, iar frecvența contracțiilor este de 3/minut la nivelul antrului și 11/minut la nivel duodenal. Între cele două ritmuri bazale se realizează însă o coordonare, variațiile de potențial ale ritmului electric bazal antral putînd amplifica depolarizările duodenale pe o distanță, care la maimuțe nu depășește cu mai mult de 17 mm joncțiunea pilorică. Coordonarea ritmului electric antral cu cel duodenal explică faptul că cele mai multe contracții ale bulbului duodenal sînt contracții antrale. Dar bulbul duodenal este o zonă foarte sensibilă, care răspunde la distensia și/sau calitățile fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac prin declanșarea unei motricități cu ritm propriu, contracțiile bulbului duodenal fiind neregulate, excentrice și urmate de evacuarea incompletă a conținutului în duodenul postbulbar.

### Motilitatea jejuno-ileală

Mușchiul neted al intestinului prezintă contracții spontane, poate fi stimulat de distensie și conduce impulsuri independent de nervi. Potențialul membranar de repaus al celulelor musculare netede intestinale este instabil și prezintă variații neregulate legate de tensiunea bazală și de nivelul general al activității contractile, dar prezintă și fluctuații caracteristice de două tipuri: undele lente de depolarizare și potențialele de vîrf (9, 35).

Undele lente de depolarizare (*pacesetter potentials* sau *BER* — *Bazal Electrical Rhythm* — ritmul electric de bază) constau în depolarizări și repolarizări ciclice de 5—15 mV, care apar la nivelul unor celule din stratul muscular longitudinal și se transmit celulelor stratului muscular circular, probabil, pe la nivelul nexusurilor. Aceste variații ale potențialului membranar se produc în lipsa oricărui stimul, sînt prezente indiferent dacă intestinul se contractă sau nu și se propagă caudal de la o celulă la alta prin intermediul curenților locali, sub forma unor unde de depolarizare denumite unde lente. Frecvența undelor lente este în descreștere de la nivelul duodenului (11—12 cicluri/minut) pînă în ileonul terminal (8—9 cicluri/minut), (fig. 151) scăderea nu se face liniar, ci în duoden și în primii 10 cm din jejun frecvența se menține constantă și apoi scade mai mult sau mai puțin liniar (35, 40). Musculatura fiecărui segment intestinal descarcă spontan cu un ritm bazal propriu și, dacă se secționează intestinul în mai multe segmente, fiecare din acestea va prezenta un ritm intrinsec propriu, cu frecvență în scădere de la duoden spre tec. Se poate considera că fiecare segment de mușchi longitudinal intestinal este

un oscilator, segmentul proximal avînd o frecvență mai mare decît cea a segmentului imediat următor cu care este legat. Ca urmare, oscilatorul cu frecvența mai mare va „împinge” pe cel cu frecvență mai

nu este admisă de toți autorii. Deoarece potențialele cu o anumită frecvență se propagă pe segmente relativ lungi și prezintă această frecvență în scădere, ele servesc la integrarea activității motorii a întregului intestin.

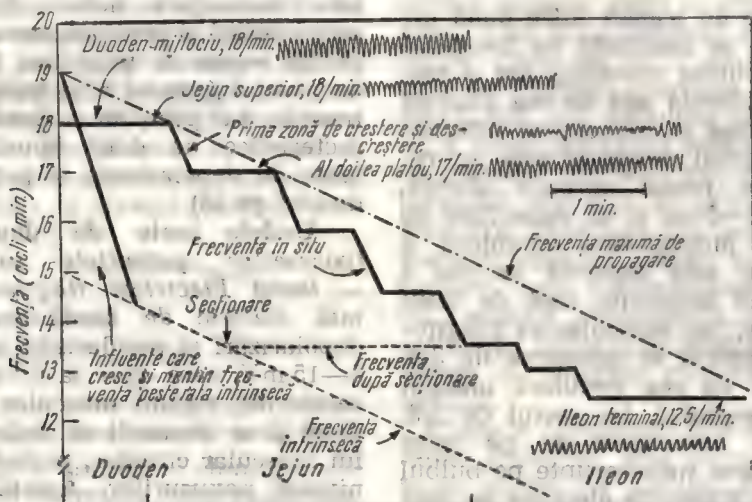


Fig. 151 — Frecvența BER în intestinul subțire la pisica anesteziată (reprodusă după Hendrix Th. R., 1974).

scăzută și acesta, la rîndul său, segmentul care îi succede, ajungîndu-se ca o serie de puncte situate de-a lungul intestinului să aibă un BER uniform, imprimat de frecvența segmentului proximal, constituind un platou cu o anumită frecvență. La nivelul unui punct distal al platoului, frecvența care conduce va fi mult mai mare decît frecvența ritmului intrinsec al celulelor musculare, care nu se pot adapta acestui ritm. De aceea, la acest nivel frecvența BER va scădea și se va stabili un nou platou. Între cele două platouri există un scurt segment, la nivelul căruia frecvența oscilează între aceea a platoului proximal și aceea a platoului imediat următor (fig. 151). Această ipoteză a scăderii frecvenței în platouri succesive

Undele lente nu produc contracții ale musculaturii intestinale, ci reprezintă doar fondul pe care apar potențialele de vîrf, care sînt urmate de contracții ale mușchiului circular. Frecvența acestor potențiale nu este influențată deloc, sau este doar ușor modificată de stimularea nervilor extrinseci, drogurile colinergice și anticolinergice, anestezi-cele locale, ingestia de alimente, modificările concentrației electrolitice etc., ceea ce dovedește că generarea acestor potențiale este o activitate miogenică. În schimb, hipotermia, hipotiroidismul, hipoglicemia, substanțele care influențează transportul activ prin membrane și leziunile plexurilor intramurale scad frecvența BER, iar febra, hipertiroidismul, stimularea adrenergică și adminis-



trarea de morfină accelerează frecvența BER.

Potențialele de vîrf (*spike potentials*), survin pe fondul depolarizării maxime a undelor lente, consecutiv unei depolarizări bruște suplimentare (pînă la  $-35$  mV), produsă de un influx masiv de  $\text{Ca}^{2+}$  în celulele musculare (proces controlat de calmodulină). Nu orice undă lentă se însoțește de un potențial de vîrf, de aceea frecvența potențialelor de vîrf nu poate să depășească pe cea a BER (fig. 152). Aceste potențiale, cînd apar, au tendința de a fi localizate și de aceea un electrod situat la 1—2 cm de o zonă activă poate înregistra numai unde lente (35, 40).

Izolate sau grupate de la 2 la 8, potențialele de vîrf nu se propagă, iar apariția lor secvențială în segmente succesive intestinale este consecința propagării undelor lente cu care sînt cuplate. Potențialele de vîrf preced întotdeauna contracțiile intestinale și nu apar decît în perioade specifice ale ciclului undelor lente, de aceea se admite că undele lente controlează frecvența contracțiilor.

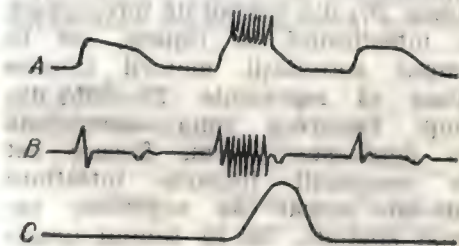


Fig. 152 — Relațiile dintre undele lente, potențialele de vîrf și activitatea contractilă a intestinului (reprodusă după Minaire Y., Lambert R., 1976).

Undele lente influențează și relațiile spațiale ale contracțiilor în sedii adiacente, perioada de latență după unde lente cu sedii apropiate impunînd o perioadă de latență în apariția contracțiilor intestinale în sedii

alăturate, de aceea contracțiile peristaltice se deplasează cu aceeași viteză ca și undele lente. Răspunsul electric al musculaturii circulare intestinale la o undă lentă este determinat de interrelațiile dintre influențele activității plexurilor intrinseci și diverșii hormoni locali sau circulanți, iar amplitudinea contracției, mușchiului neted circular, depinde de numărul, durata și amplitudinea potențialelor de vîrf. Potențialele de vîrf sînt declanșate de distensia radială rapidă a peretelui intestinal, ingestia de hrană, stimularea vagală, droguri colinergice, HCl, serotonină și morfină și sînt inhibate de ganglioplegice, barbiturice, anticolinergice și simpaticomimetice.

Înregistrările presiunii intraluminală intestinale, cu ajutorul unor balonase captatoare sau a unor tuburi conectate cu înregistratori de presiune, au evidențiat mai multe tipuri de unde de presiune, consecutive diferitelor tipuri de contracții intestinale declanșate de potențialele de vîrf:

— Tipul I este reprezentat de unde monofazice, cu amplitudinea variabilă între 20 și 60 mm Hg și durata de aproximativ 5 sec, cu frecvență în scădere de la nivel duodenal (15/minut) pînă la ileonul terminal (8/minut), dar constantă pentru un anumit segment intestinal. Aceste unde, care exercită în intestin o presiune de 10—15 cm de apă, realizează amestecul chimului intestinal cu secrețiile bilio-digestive, fie la nivelul unde apar aceste modificări presionale (1—2 cm lungime), fie pe segmentele care se contractă secvențial în sens distal (segmentație ritmică);

— Tipul II este constituit de unde monofazice cu durată de 12—35 sec, care dezvoltă o presiune de 20—30 cm de apă. Descrie la începutul studiilor de manometrie intestinală,



aceste unde sînt contestate de cercetările recente; ID 8632

— Tipul III de modificări constau în creșteri succesive și monofazice de presiune, cu frecvență de apariție și durată foarte variabile (de la cîteva secunde la 3—4 minute), care dezvoltă valori presionale cuprinse între 10 și 50 cm apă.

Înregistrările presiunii intraluminale demonstrează o intricare extrem de complexă a undelor de tip III, în combinații foarte variate, cu unde de tip I și II. Studiile recente asupra motilității intestinale au arătat că musculatura netedă longitudinală și circulară a intestinului se găsește în activitate motorie mai mult de 75% din timpul de înregistrare, dominante fiind contracțiile care produc unde de tip I. Gradientele presiunii intraluminale sînt astfel reglate în sens distal, încît permit transportul aboral al conținutului intestinal, rolul activității contracțiilor musculaturii circulare fiind mai puțin important.

Cercetări mai recente au înregistrat, cu ajutorul unor microcaptatori aderenți la mucoasa intestinală, variațiile potențialului electric. Numărul mare de oscilații înregistrate în perioada postprandială nu a putut fi încă sintetizat.

#### *Mișcările intestinului subțire*

Mișcările intestinului subțire, care în condiții bazale pot fi absente uneori timp de zeci de minute, iar presiunea intraluminală cuprinsă între 5 și 13 cm de apă să prezinte doar variații condiționate de mișcările respiratorii, după ajungerea în intestin a chimului se intensifică masiv, datorită creșterii frecvenței potențialelor de vîrf. Concepția clasică diferențiază două tipuri principale de mișcări intestinale și anume contracțiile de amestecare și cele de

propulsie, separare care s-a dovedit a fi destul de artificială, deoarece ambele tipuri de contracții produc, în proporții diferite, atît amestecul cît și propulsia conținutului intestinal.

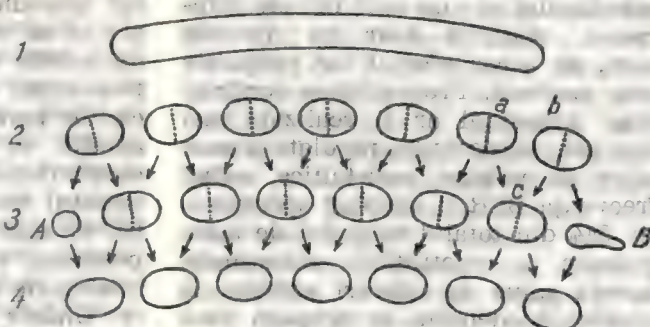
Mișcările de amestecare (de segmentare), descrise de Cannon (1902), sînt declanșate de distensia intestinală de către chim și constau în contracții localizate ale fibrelor musculare circulare, apărute simultan în mai multe puncte ale intestinului. Observînd o ansă intestinală se constată că la un moment dat apar inele de contracție, care circumscriu segmente intestinale de 1—2 cm, apoi zonele contractate se relaxează și apar alte contracții inelare, în mijlocul segmentelor anterior relaxate, iar cele două jumătăți adiacente de segment se unesc formînd alte noi segmente, după care ciclul se repetă (Fig. 153). Mișcările de segmentare corespund undelor de presiune de tip I înregistrate prin manometria intraluminală, au frecvență identică cu cea a BER (11—12/minut în intestinul superior și 7/minut în ileonul terminal), ocupă numai 20% din timpul de înregistrare al intestinului în repaus, iar în timpul activității motorii intense ajung să reprezinte 15—50% din timp. Deoarece zona contractată nu depășește 1 cm, fiecare set de contracții împarte intestinul într-un număr de segmente regulat spațiate, iar în timpul următor contracția apare în mijlocul segmentelor dilatate anterior. Ca urmare chimul intraluminal este amestecat adecvat cu sucurile bilio-pancreatice și se realizează un contact mai larg al conținutului intestinal cu celulele mucoasei, facilitînd absorbția. Aceste mișcări încetinesc tranzițul, favorizează irigația intestinală, absorbția și drenajul sanguin și/sau limfatic al produșilor absorbiți pre-



zenți în viteză. Mișcările de segmentare sînt staționare, deci nu se propagă mai departe, cu toate acestea ele asigură o progresiune lentă a conținutului intestinal deoarece, deși contracțiile circulare împing

a fibrelor musculare longitudinale și caracterizate prin scurtări și alungiri ritmice și asimetrice ale unui segment intestinal cu relaxarea zonelor intermediare. Aceste mișcări, care asigură deplasarea înainte și

Fig. 153 — Reprezentare schematică a procesului de segmentare ritmică a conținutului intestinal. Serile 1, 2, 3 și 4 indică secvența de apariție în anse, liniile punctate marchează regiunile de diviziune, iar săgețile arată relațiile dintre părțile de segmente care se formează ulterior.



chimul succesiv în ambele direcții, frecvența contracțiilor fiind în scădere de la duoden spre ileon, (fig. 154), o anumită cantitate de chim este împinsă aboral. Contracțiile segmentare depind în special de plexul mienteric, dar persistă, cu intensitate mai scăzută, și după denervare, atropinizare, sau în absența congenitală a plexurilor intramurale. Stimularea parasimpaticului mărește

înapoi a conținutului intestinal pe segmente de câțiva cm, dar nu și progresiunea sa, survin cu frecvență de pînă la 20 contracții/minut în intestinul superior și 10—12 contracții/minut în ileonul terminal, durează 3—7 sec și au viteză de deplasare de 5—10 cm/sec.

**Mișcările peristaltice**, descrise de Bayliss și Starling (1899), similare celor esofagiene și gastrice, sînt declanșate de asemenea de distensia intestinului de către un bol alimentar (sau de un balonaș umplut cu aer sau apă) și constau în unde de contracție care se propagă distal, antrenînd și conținutul luminal. De fapt mișcările peristaltice sînt constituite din două contracții succesive, la început se contractă fibrele longitudinale și apoi cele circulare, astfel încît segmentul dinapoi se scurtează și împinge bolul înainte de a se fi contractat fibrele circulare, iar contracția acestora contribuie la deplasarea în continuare a bolului. Bayliss și Starling susțineau că segmentul de intestin imediat anterior undei de contracție s-ar dilata (legea intestinului), afirmație controversa-

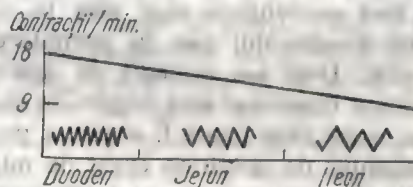


Fig. 154 — Gradientul ritmicității intestinului subțire (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

intensitatea acestor contracții, iar stimularea simpaticului exercită efecte inverse.

La animale și inconstant la om au fost descrise *mișcări pendulare*, datorate contracției izolate, asimetrice



tă, mai probabil fiind că dilatația se instalează pasiv, datorită bolului alimentar împins dinapoi. Putând apărea în orice parte a intestinului subțire, undele peristaltice se deplasează cu viteză de 0,5—5 cm/sec, mai repede în segmentele superioare ale intestinului și mai lent în cele inferioare, obișnuit doar pe distanțe mici, de aceea efectul lor propulsiv este moderat. Progresiunea conținutului intestinal ar fi realizată mai ales prin succesiunea regulată a unor salve de mișcări peristaltice, având frecvența BER și ocupînd aproximativ 5% din totalul timpului de înregistrare a motilității intestinale. Aceste salve de mișcări apărute la nivelul duodenului se propagă de-a lungul intestinului pe distanțe de cîteva cm, apoi dispar și reapar puțin mai jos, împingînd înaintea lor o parte din conținutul intestinal. Cînd o asemenea salvă de contracții a ajuns în ileon se declanșează o nouă salvă la nivelul duodenului și ciclul reîncepe (28). Examenelor radiologice evidențiază existența a două tipuri de mișcări peristaltice: mișcări lente (1—2 cm/min), care transportă bolul opac pe distanțe scurte și mișcări rapide (2—25 cm/min), care provoacă deplasări pe distanțe lungi și sînt cu atît mai rapide cu cît distanța pe care o parcurg este mai mare.

La iepuri s-au descris așa-numitele „valuri peristaltice“ (*Peristaltic Rushs*) provocate de iritațiile foarte puternice ale mucoasei intestinale (anumite infecții intestinale) și constînd în contracții foarte intense, care în decurs de cîteva minute se propagă de la duoden la ileon, antrenînd conținutul intestinal iritant în colon. Probabil că asemenea „valuri peristaltice“ survin și la unii pacienți cu vagotomie + operații de drenaj, provocînd diareea postprandială.

Cercetările recente pun la îndoială concepția clasică, conform căreia progresiunea conținutului intestinal ar fi rezultatul contracțiilor peristaltice, argumentîndu-se că peristaltismul ar trebui să apară rar și doar pe scurte distanțe, deoarece conținutul intestinal are nevoie de cîteva ore ca să străbată intestinul. La om nu există studii cantitative asupra frecvenței, vitezei sau secvenței mișcărilor peristaltice (40). De aceea se admite că progresiunea distală a conținutului intestinal nu ar fi rezultatul unui anumit tip de contracții, ci mai degrabă al gradientului presional existent între segmentele intestinale superioare și cele inferioare. Undele de presiune, cu excepția probabil a celor care progesează pe distanțe mai mari (peristaltismul) și a secvențelor ritmice, contribuie mai mult la creșterea rezistenței periferice decît la stimularea progresiunii, deoarece nivelul activității scade secvențial în spre segmentele distale ale intestinului subțire, gradientul care rezultă reprezentînd probabil mecanismul cel mai important al progresiunii conținutului.

Undele antiperistaltice sînt și mai inconstante la om, deși experimental au fost evidențiate mai ales la nivelul duodenului sau în apropierea cecului. Deși s-a dovedit că uneori conținut duodenal este împins în stomac, acest fapt poate fi explicat prin gradientul de presiune creat de mișcările de segmentare, cu împingerea înapoi a părții distale a unui segment.

Întreaga activitate motorie intestinală este condiționată de *tonusul musculaturii netede* — capacitatea acestor fibre de a-și modifica lungimea fără modificări corespunzătoare ale tensiunii. Dacă tonusul intestinal este scăzut și oferă o rezistență redusă la distensie, amestecul con-



ținutului intestinal este slab și tranzitul lent, în timp ce dacă tonusul este ridicat, tranzitul și mixica sînt rapide.

#### *Timpul de tranzit al bolului alimentar*

Timpul de tranzit al bolului alimentar prin intestinul subțire pînă la valva ileocecală, este apreciat la aproximativ 3 ore. Deși se admite că bolul alimentar progresa regulat de-a lungul intestinului, în realitate în prima jumătate de oră de la începutul evacuării conținutului gastric partea proximală a coloanei alimentare a și ajuns în intestinul mijlociu și, la jumătate din subiecții examinați, chiar în intestinul terminal. În aceste condiții, întreg intestinul subțire este sediul unor procese de absorbție și digestie încă de la începutul fazei postprandiale. Apoi, tranzitul se stabilizează și intestinul primește regulat chim. Într-un studiu în care s-a administrat un prînz lichid compus, împreună cu un marker nedigerabil și neabsorbabil (polietilenglicol 4 000), s-a constatat că în prima jumătate de oră 25% din marker a trecut în jejunul superior și 4% a ajuns în ileon, după 2 ore valorile respective au crescut la 77 și 28%, după 3 ore la 94 și 61% și după 4 ore la 98 și 88%. Diverse cercetări au precizat că durata tranzitului intestinal nu este influențată direct de compoziția prînzului ingerat, ci doar indirect prin modificarea vitezei de evacuare a stomacului (7).

#### *Mișcările mucoasei și ale vilozităților intestinale*

Dispozitivele structurale ale mucoasei intestinale care amplifică enorm suprafața de resorbție (valvulele co-

nivente și vilozitățile) prezintă o intensă motilitate, diferită de aceea a musculaturii peretelui intestinal.

Pliurile mucoasei intestinale sînt într-o continuă mișcare, observația directă arătînd că, dacă la un anumit moment ele au o direcție longitudinală, fiind strîns legate între ele prin linii transversale, după o scurtă perioadă de timp direcția pliurilor devine orizontală și apoi mișcările continuă. Mișcările mucoasei sînt rezultatul contracției fibrelor musculare din submucoasă (musculara mucoasei). La cîine musculara mucoasei se contractă spontan, sau ca urmare a unui stimul local mecanic sau chimic, cu un ritm neregulat de 3—4 contracții/minut, uneori mai lent, pe acest ritm de bază suprapunîndu-se un ritm mai rapid. Contracțiile musculare mucoasei sînt provocate de reflexe locale cu sediul în plexurile intramurale și de către sistemul nervos simpatic, dar nu și de către parasimpatic (23 a).

Vilozitățile intestinale, reduse dimensional și inactive în timpul inaniției, devin active dacă se depune pe mucoasă o soluție zaharată sau slab alcalină, aminoacizi etc. Activitatea motorie a vilozităților este foarte intensă după alimentare și constă din mișcări de biciuire și mișcări de alungire și scurtare mai mult sau mai puțin ritmice. Mișcările vilozităților, cu frecvență proprie fiecăreia, sînt neregulate, mai rapide în duoden decît în jejun și au ca rezultat accelerarea fluxului sanguin și limfatic intravilozitar, cu activare consecutivă a absorbției intestinale. Aceste mișcări sînt inițiate de reflexe locale, declanșate de prezența chimului în intestin și, probabil, de un hormon — vilikinina —, care, descărcat din mucoasă de către chim, se absoarbe apoi în sînge și stimulează contracțiile vilozităților.



## Motilitatea sfincterului ileocecal

Prevenirea refluxului conținutului cecal în ileonul terminal a fost atribuită în trecut prezenței valvei ileocecale, care pe cadavru după deschiderea cecului apare ca o despicătură, avînd deasupra și dedesubt câte un pliu al mucoasei. Aspectul este complet diferit la omul viu, la care segmentul terminal al ileonului se invaginează în peretele cecal, constituind o formațiune, care seamănă ca formă și dimensiuni cu porțiunea vaginală a colului uterin. La pacienții cu fistulă cecală, joncțiunea ileocecală, privită dinspre cec, apare ca o mică papilă, în centrul căreia se află o despicătură rotundă sau ovalară, cu diametrul de 2—3 cm. Valva ileocecală rezistă la o presiune cecală pînă la 50—60 cm apă, dar se deschide la o presiune scăzută exercitată de partea ileală.

Cercetări, efectuate pe ciini cu fistule ale ileonului terminal și colonului, au arătat că la animalul nenarcotizat în inanție, la 0,5 cm de peretele cecal, în ileonul terminal există o zonă de presiune crescută, în mijlocul căreia presiunea era în medie cu 20 mm Hg superioară celei din vecinătate (28). Această zonă a ileonului terminal, în lungime de aproximativ 4 cm, la nivelul căreia există o îngroșare a stratului muscular circular, a primit denumirea de sfincter ileocecal. Deci, joncțiunea ileocecală este un dispozitiv complex morfofuncțional, orificiul de comunicare între ileonul terminal și cec fiind controlat atît de o valvă care se deschide dinspre ileon spre cec, cit și de tonusul sfincterului ileocecal.

În inanție, sfincterul ileocecal este în stare de contracție medie, prelungind timpul de contact al chimului cu mucoasa ileală în vederea creșterii absorbției și împiedicînd refluxul

conținutului cecal în ileon. Acest din urmă efect este demonstrat de creșterea populației microbiene în intestinul subțire după rezecția chirurgicală a ultimei anse ileale și a zonei sfincteriene. Observații efectuate la oameni cu fistule cecale au confirmat că orificiul ileocecal este închis lungi perioade de timp, iar la 0,5—4 minute după ingestia de alimente, la intervale de 30—40 secunde, încep ejaculări ritmice de jeturi de chim ileal, care pot ajunge pînă la 15 ml. (23 a)). După fiecare jet ajuns în cec, orificiul ileocecal se închide rapid și procesul se repetă transportînd conținutul ileal în cec, care se destinde receptiv — *reflexul gastro-ileal*.

Activitatea sfincterului ileocecal este reglată similar celei a pilorului, sfincterul deschizîndu-se atunci cînd o undă propulsivă trece de-a lungul ultimilor centimetri ai ileonului și permițînd evacuarea sub formă de jet a unei porțiuni de chim, care ex-

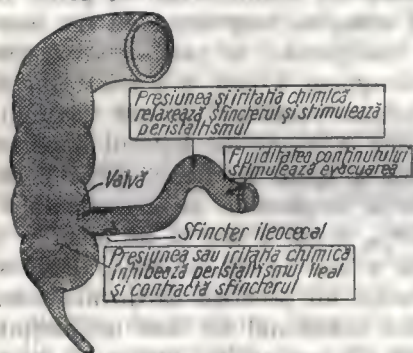


Fig. 155 — Factorii care influențează funcția valvei ileocecale (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

cită receptorii cecali, prin distensie și/sau iritație chimică, determinînd creșterea presiunii sfincteriene și închiderea orificiului ileocecal (fig. 155). Inflamațiile recio-apendiculare, prin exagerarea acestui reflex, pot



provoca un spasm atât de intens al sfincterului ileocecal încât să blocheze evacuarea ileală. Aceste reflexe cu punct de plecare ileal sînt controlate de plexul mienteric, dovadă fiind faptul că rezecția totală a inervației extrinseci nu are nici o influență asupra funcției sfincteriene. Dar motilitatea sfincterului ileocecal poate fi influențată reflex și prin iritații ale altor porțiuni ale tractului digestiv, rinichilor, peritoneului etc., care produc contractură sfincteriană, jénind sau chiar stopînd evacuarea ileală. S-a descris și o influență hormonală asupra activității sfincterului ileocecal, exercitată în special de gastrină, care inhibează tonusul sfincterian, contribuind la stimularea evacuarii ileale și concomitent a celei gastrice (17). De aceea, unii autori recomandă chiar ca termenul de reflex gastro-ileal să fie înlocuit cu cel mai real de răspuns gastro-ileal (28).

## Funcția de apărare a intestinului

Asigurarea echilibrului dintre factorii de agresiune existenți în duoden și peretele intestinal expus în permanență acestor factori, a necesitat dezvoltarea unei funcții de apărare.

Printre factorii ecologici intraluminali menționăm: flora microbiană, paraziții, virusurile, fungii etc., cărora dacă nu li s-ar opune o barieră bine organizată la nivelul mucoasei, ar pătrunde în peretele intestinal sau ar genera leziuni la nivelul epiteliului vilozitar.

Unul din elementele importante care asigură protecția mucoasei intestinale este reprezentat de apă, de origine alimentară, sau rezultată din secrețiile celulelor epiteliale. Forțele electrice existente la nivelul vilozita-

tăților divizează această apă în cel puțin 3 straturi subțiri suprapuse, parțial separate și care alunecă în diverse direcții unul peste celălalt, împiedicînd astfel aderarea elementelor ecologice la suprafața mucoasei. Această condiție a fost evidențiată de Dietsky (1973) sub denumirea de teoria stratului neagitat — *Unstirred Layer Theory* — și este valabilă în egală măsură și pentru colon (41, 47, 48).

Al doilea element, care asigură protecția peretelui intestinal, este reprezentat de secreția de mucus, dispus într-un strat foarte fin la nivelul epiteliului intestinal și care face ca microvilli să adere parțial între ei la bază. Mucusul este secretat de către celulele caliciforme, bine reprezentate în glandele intestinale.

Al 3-lea element de apărare locală intestinală, poate cel mai important, este reprezentat de produșii de sinteză ai populației limfoplasmocitare din structura peretelui și anume imunoglobulinele (Ig). Populația limfocitară și plasmocitară este dispersată în jurul membranei bazale a epiteliului duodeno-jejunal, cu tendință de organizare sub formă de foliculi limfatici. La nivelul ileonului aceste elemente celulare sînt organizate în plăcile Peyer.

Celulele secretante de Ig sînt plasmocitele, care derivă din celulele limfatice B (bursice), acestea la rîndul lor provenind din limfocitele B circulante, temporar stabilizate în mucoasa intestinală. Ig secretate de plasmocitele intestinale diferă parțial, din punct de vedere structural, față de Ig circulante, în special IgA, care la locul sintezei intestinale are greutate moleculară 300 000, în timp ce în sînge această greutate este 160 000. IgA intestinală are două subclase, IgA<sub>1</sub> și IgA<sub>2</sub>.



și este o 11-s-globulină. Prin legarea a două molecule de IgA secrete de plasmocitele intestinale cu o substanță denumită componentă secretorie (CS), sintetizată la nivelul celulelor epiteliale din criptele

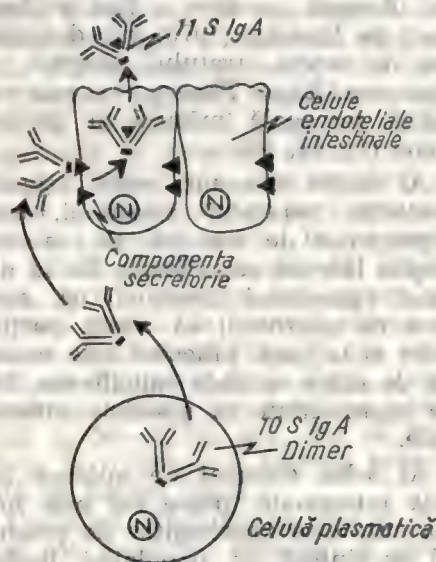


Fig. 156 — Schema sintezei și transportului IgA în lumenul intestinului subțire, IgA este sintetizat de plasmocite în lamina propria ca dimer 10 S, iar componenta secretorie este sintetizată de celulele epiteliale și servește ca receptor pentru IgA pe membrana laterobazală a celulei. După unirea lor, complexul traversează interiorul celulei epiteliale și este secretat în lumen ca 11 S IgA (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

Lieberkühn, se constituie complexul IgA—CS—IgA (fig. 156). Aceasta asigură protecția împotriva digestiei pepsinice și tripsinice, care se exercită în lumen. Un alt produs secretor, mai recent identificat — lanțul aminoacidic J —, sintetizat la nivelul plasmocitelor și cuplat cu precedentul, contribuie la finalizarea structurilor Ig de protecție, având următoarea dispoziție moleculară: IgA—CS—J—IgA. IgA poate fi se-

cretată în lumen, unde contribuie la „modelarea“ activității microbiene, prin asigurarea echilibrului cantitativ și calitativ al diverselor tulpini existente la acest nivel (13, 34). Complexul imunologic IgA—CS—J—IgA se fixează cu mare probabilitate la nivelul apexului enterocitar, atât la nivelul sistemului glandular, cât mai ales la nivelul vilozităților, respectiv la nivelul glicocalixului. Din cauza formării de anticorpi locali, elementele componente ale ecologiei intestinale nu pot afecta mucoasa intestinală în condiții normale (coproanticorpi). Când însă aceste sinteze complexe de Ig nu au loc, sau elementele ce conferă stabilitatea moleculelor nu sînt calitativ corespunzătoare (CS, J etc.), protecția mucoasei nu mai este asigurată. Probabil că aceasta este explicația faptului, că nu toți indivizii supuși aceluiași germen patogen (de exemplu salmonella) fac boala clinică și morfofuncțională locală.

Plasmocitele sintetizează în mare măsură și alte clase de Ig, mai ales IgM și IgG, probabil și IgE și IgD, cuplarea acestora cu moleculele CS și J făcîndu-se similar celei menționate pentru IgA. Nu se cunosc pînă în prezent exact valorile acestor clase de Ig în asigurarea imunității locale și generale (mai ales a IgG și a IgM), dar se pare că ele sînt asemănătoare.

Parte din Ig secretate la nivelul intestinului subțire sînt dirijate către sectorul sanguin, apreciindu-se că IgA de origine intestinală reprezintă 5—10% din concentrația serică totală a IgA. În ceea ce privește IgG și IgM se pare că ele dețin o pondere doar de 2% din totalul concentrației sanguine a acestor clase de Ig. Pentru a avea o structură identică cu Ig circulante este necesar ca Ig sintetizate de



plasmocite să fie finisate din punct de vedere structural, rolul acestui proces fiind atribuit unor celule încă neidentificate.

Cantitatea cea mai mare de IgA intestinal este sintetizată la nivelul jejunului, iar ileonul, deși mai bogat în formații limfatice, are o pondere mai redusă în sinteza acestei clase de Ig. Evidențierea Ig în lumenul intestinal și epiteliul de înveliș se face prin metoda imuno-fluorescenței și prin alte metode imunologice speciale (34). Problema rolului complet al acestei Ig la nivelul intestinului este încă în curs de evaluare (34).

### Bibliografie selectivă

1. ADDISON J. M. — *Clin. Sci. molec. Med.*, 1975, 48, 313.
2. ADIBI S. A. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 2266.
3. ADIBI S. A., MERCER D. W. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 1586.
4. BACIU I. — *Fiziologia*, Edit. didactică și pedagogică, București, 1977.
5. BARRY R. J. C., EGGENTON J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, 227, 201.
6. BENNET A. — *Gut*, 1975, 16, 307.
- 6 a. BERNIER J. J. — *Biol. Gastroent.*, 1969, 2, 171.
7. BERNIER J. J., HOSTEIN N., VIDON N. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1979, 3, 363.
8. BINDER H. J. — *Gastroenterology* 1974, 67, 441.
9. BORTOFF A., SACHS F. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 576.
10. CAREY M. C., SMALL D. M. — *Arch. intern. Med.*, 1972, 130, 506.
- 10 a. CASTRO G. A. — Digestion and absorption of specific nutrients. In *Gastrointestinal Physiology*, sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 122—138.
11. CHEESEMAM C. J., SMITH D. H. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1973, 229, 45.
12. CLANCY R., BIENNENSTOCK J. — *Clin. Gastroent.*, 1976, 5, 229.
13. CODE C. F. — Alimentary Canal. In: *Handbook of Physiology*, Vol. V, American Physiological Society, Washington, 1968.
14. CRANE R. K. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1000.
15. CSAKY T. Z., ESPOSITO G. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 753.
16. CURRAN P. F. — Amino Acid Transport in Intestine. In: *Transport Mechanism in Epithelia*, Munksgaard, Copenhagen, 1973.
17. DAVENPORT H. W. — *Physiology of the Digestive Tract*, Year Book Med. Publishers Inc., Chicago, 1973.
18. DE LUCA H. F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1976, 87, 7.
19. EDWARDS D. W., BECK E. R. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 706.
20. GORBACH S. L. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 1110.
21. GRAY G. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 960.
22. GUENET J. L., SACQUET E., GUENEAU G., MESLIN J. C. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1970, 270, 3087.
23. HENEGHAN J. B. — *Germie Free Research*, Academic Press, New York, 1973.
- 23 a. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Digestion. In *Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*, sub red. Brobeck J. R., The Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, Ed. a IX-a, 1978, p. 2—79.
- 23 b. HILL R. B., KERN F. — The gastrointestinal tract, Williams & Wilkins Comp. Baltimore, 1977.
24. KIMICH G. A. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1973, 300, 31.
- 24 a. KNOCHEL L. K. — Digestive tract. In *Physiology*, sub red. Selkurt E. E.,



- Little, Brown & Comp. Boston, Ed. a 3-a, 1971, p. 579—598.
25. LIPKIN M., SHERLOCK P., BELL P. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 721.
  - 25 a. MAILMAN D. S. — Fluid and electrolyte absorption. In: *Gastrointestinal Physiology*, sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 109—121.
  26. MAKLOUF G. M. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 159.
  27. MATTHEW D. M. — *J. clin. Pathol.*, 1971, 5, 29, 24 (suppl.).
  28. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*, Simep Editions, Villeurbanne, 1976.
  29. MISIEWICZ J. J., — *Gut*, 1975, 16, 311.
  30. PLANT A. G., KEONIL P. — *Gastroenterology*, 1969, 56, 522.
  31. PROSSER C. L., BORTOSS A. — Electrical Activity of Intestinal Muscles under *in vitro* Conditions. In: „Handbook of Physiology“ (sub red. Code C.F.), ed. a II-a, Sect. 6, vol. IV, American Physiological Society, Washington, 1968, p. 2 025—2 051.
  32. ROBINSON J. W. L., ALVARDO F. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1971, 326, 48.
  33. ROMMEL K., GOEBELL H. — *Biochemical and Clinical Aspect of Peptides and Amino Acid Absorption*, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart — New York, 1973.
  34. ROSENBERG I. H. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1 303.
  35. SZURZEWSKI J. H., ELVEBACH L. R., CODE C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 1 468.
  36. THOMPSON A. R., DIETSCHY J. M. — *J. theor. Biol.*, 1977, 64, 277.
  37. UGOLEV A. M., KOOSHUCK R. J. — *Nature (Lond.)*, 1956, 212, 859.
  38. USSING H. H., THORN N. A. — *Transport Mechanisms in Epithelia*, Munksgaard, Copenhagen, 1973.
  39. USTACH T. J., TOBOU F., HAM-BRECHT T., BASS D. D., SCHUSTER M. M. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 41.
  40. WALLER S. L. — *Gut*, 1973, 14, 402.
  - 40 a. WATSON D. W., SODEMAN N. A. — The small intestine, In *Sodeman's Pathologic Physiology*, sub red. Sodeman W. A. și Sodeman Th. M., W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, Ed. a VI-a, 1979, p. 824.
  41. WILSON F. A., DIETSCHY J. M. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1974, 363, 112.
  42. WINNE D. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1973, 298, 27.

## Reglarea funcțiilor intestinului subțire

Funcțiile intestinului subțire sînt implicate în primul rînd în realizarea procesului de asimilație a substanțelor simple rezultate prin hidroliza moleculelor complexe din alimentele ingerate. Digestia polimerilor alimentari, dusă pînă la stadiul de oligomeri sub acțiunea succesivă a enzimelor gastro-pancreatice, este continuată pînă la molecule simple, absorbabile, de către enzimele „marginii în perie“ și, pentru unii oligomeri, de către enzimele intraenterocitare. Funcția motorie, prin segmentarea și frămîntarea conținutului intraluminal, favorizează digestia și absorbția și prin mișcările de propulsie împinge lent spre colon reziduurile alimentare pentru a fi evacuate. Funcția de

apărare are rolul primordial de a menține în limite normale cantitatea și structura ecologică a florei intestinale, astfel încît digestia și absorbția să se poată efectua în condiții cît mai bune.

Desfășurarea optimă a funcțiilor intestinale a necesitat apariția unui sistem complex de reglare, care să fie informat prompt asupra cantității și proprietăților fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac, pentru a se putea produce modificările motorii și secretorii necesare. Intestinul subțire posedă, deci, o mare varietate de receptori în mucoasă (mecano-, osmo-, chemoreceptori) și în straturile musculare (receptori de distensie, algoreceptori), care sînt stimulați specific de pre-



zența în lumen a chimului și a particulelor sale constitutive, transmitând neuronilor din plexurile intramurale impulsuri care declanșează reflexe locale, mienterice, secretorii și mai ales motorii, de importanță majoră pentru funcționalitatea normală a intestinului. Complexitatea morfofuncțională a neuronilor plexurilor intramurale a început de abia de curând să fie descifrată, demonstrându-se că acești neuroni sînt în mare parte colinergici și coordonează reflexe locale stimulative, dar s-a evidențiat și prezența unor neuroni care coordonează reflexele inhibitoare și au mediație nonadrenergică (purinergică, serotoninergică, VIP-ergică etc.).

Activitatea intestinală, controlată în special de către aceste reflexe locale, este integrată cu alte activități prin influențele exercitate asupra plexurilor intramurale de către fibrele sistemului vegetativ parasimpatic și în mai mică măsură de simpatic. Prin impulsurile transmise de la centrii nervoși superiori și chiar de la nivelul scoarței emisferelor cerebrale, este coordonată activitatea întregului intestin subțire, se realizează integrarea funcțiilor intestinale cu cele ale segmentelor digestive supra- și subiacente și este adaptată cantitativ și calitativ activitatea secretorie a principalelor glande digestive. Aceste procese extrem de complexe de coordonare și reglare, încă insuficient elucidate, sînt realizate prin efectorii vegetativi și endocrini.

Cercetările recente au adus dovezi despre importanța deosebită a hormonilor gastro-intestinali, care, secretați de către celulele secțiunii digestive a sistemului endocrin difuz răspindite în mucoasele digestive de la esofag la colon, exercită influențe variate asupra celor mai multe activități mo-

torii și secretorii ale tractului digestiv, asupra glandelor digestive principale și asupra unor glande endocrine implicate în procesele de asimilație. Descărcați într-o succesiune și prin mecanisme care de abia recent au început să fi precizate, acești hormoni contribuie, împreună cu influențele vegetative (15), la crearea condițiilor optime pentru desfășurarea digestiei și absorbției intestinale.

Mecanismele vegetative și endocrine, mobilizate ca urmare a informațiilor primite de la nivelul receptorilor din peretele intestinal, acționează concomitent asupra tuturor funcțiilor intestinale. Dar, din motive metodologice, diverși autori au investigat separat influențele exercitate de aceste diferite mecanisme asupra fiecărei funcții principale a intestinului.

## Secreția intestinală

Secreția intestinală a fost mai puțin studiată în ultimii ani, de aceea și mecanismele reglării ei sînt încă insuficient cunoscute. De altfel, după cum s-a menționat anterior, unii autori evită chiar utilizarea termenului de secreție intestinală, deoarece este vorba de transferuri bidirecționale de lichide electrolitice, care au loc după ce chimul gastric a ajuns în intestin și se realizează cu o rată de exorbție apropiată de cea de absorbție, astfel încît practic nu există un flux net, definitoriu pentru noțiunea de secreție. Doar în anumite situații patologice, sau ca urmare a administrării unor droguri, se produce de reglări într-o rată exorbției și cea a absorbției, manifestate prin diaree hidrică, dar și în aceste condiții este greu de delimitat rolul diminuării absorbției de cel al creșterii exorbției.



Conform concepției clasice, glandele mucoasei intestinului subțire ar secreta un suc digestiv, adecvat cantitativ și calitativ față de volumul și proprietățile fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac (1). Această adaptare secretorie se face prin mecanisme nervoase și umorale (2, 8).

Controlul nervos se realizează în special prin reflexe locale mienterice, declanșate de stimularea mecanică și/sau chimică a receptorilor intestinali de către prezența chimului și a particulelor pe care acesta le conține. Cercetările experimentale au demonstrat că prezența hranei într-o ansă intestinală produce secreție, prin stimularea mecanică directă a glandelor de la suprafața mucoasei (celulele caliciforme), dar mai ales prin reflexe locale declanșate de stimularea mecanoreceptorilor prin distensie intestinală și/sau a chemoreceptorilor prin anumiți constituenți ai chimului (celulele criptelor) (11). Controlul vegetativ extrinsec, prin care se exercită influențele integrative ale etajelor superioare ale sistemului nervos central, se realizează atât prin parasimpatic cât și prin simpatic. Stimularea pneumogastricului la animale decerebrate sau decapitate mărește secreția glandelor Brunner din duoden, dar are influențe foarte slabe asupra secreției intestinale, demonstrând importanța primordială a reflexelor locale în reglarea secreției intestinale (18). Stimularea simpaticului nu provoacă secreție intestinală, în schimb, secționarea inervației simpatice a intestinului produce o intensă secreție — secreția paralizantă —, activată de fizostigmină și inhibată de atropină, ceea ce dovedește că are la bază un mecanism colinergic (9). Cât privește mecanismul intim de producere al acestei secreții paralizante, unii autori o

atribuie creșterii fluxului sanguin intestinal datorită vasodilatației, alții creșterii efectului stimulant al acetilcolinei care nu mai este antagonizată, iar alții creșterii motilității intestinale care ar exercita un efect de masaj asupra mucoasei. Controlul umoral al secreției intestinale este atribuit clasic unui hormon al mucoasei intestinale — enterocrinina —, care injectat i.v. ar provoca secreția și a unei anse intestinale denervate (14), dar care nu a putut fi izolat și a cărui existență este contestată (9).

Cercetări mai recente au îmbogățit mult cunoștințele asupra mecanismelor secreției intestinale și a factorilor care o controlează în condiții normale și mai ales în anumite situații patologice. Astfel, după ce s-a precizat că intestinul nu secretă un suc digestiv propriu-zis, dar este sediul unor transferuri importante hidro-electrolitice, s-a demonstrat că aceste transferuri sînt datorate prezenței în lumenul intestinal a unor soluții hiperosmolare și sînt controlate de osmoreceptori situați între membranele laterale ale enterocitelor. Intestinul absoarbe întreaga cantitate de apă și electroliți pe care o primește și, spre deosebire de rinichi, nu pare a fi supus în mod normal unei reglări homeostatice permanente. Capacitatea fiziologică de absorbție a intestinului este atât de mare încît, chiar dacă survin modificări ale exorbției de lichide electrolitice, volumul scaunului nu se schimbă decît după depășirea capacității de absorbție, cînd apare diareea. Cele mai frecvente diarei sînt cele produse de infecții bacteriene, datorate hipersecreției de lichide electrolitice intestinale determinată de toxinele germenilor cauzali.

Cercetările efectuate cu toxina holerică și cu produșii altor germeni



(*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* etc.), care provoacă diaree grave, au adus anumite precizări asupra mecanismelor alterării severe a secreției intestinale observată în infecțiile cu acești germeni.

Toxina holerică se fixează rapid și puternic pe membrana apicală a enterocitelor, provocând o secreție foarte abundentă (1—2 l/oră) de lichid izoton aproape lipsit de proteine. Hipersecreția intestinală se instalează progresiv și este dificil să fie oprită, odată ce toxina s-a fixat pe epiteliul intestinal. Această hipersecreție este consecința stimulării excesive a secreției active de  $\text{Cl}^-$  și a inhibiției absorbției de  $\text{Na}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ ; volumul de apă eliminat în intestin fiind dependent direct de cantitățile de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  din lumen. În schimb, nu este alterată absorbția  $\text{Na}^+$  corelată cu cea a glucozei și nici absorbția glucozei, constatări utilizate în terapia acestor grave diaree. Tulburările hidro-electrolitice ale holerei se datorează creșterii concentrației intraenterocitare a cAMP-ului, ca urmare a activării adenilataciclazei. De altfel, cAMP-ul exercită, aceleași efecte stimulante asupra secreției intestinale ca și toxina holerică. Apare probabil că și alți factori, care provoacă diaree prin stimularea secreției intestinale hidro-electrolitice, acționează prin intermediul activării adenilataciclazei, în special prostaglandinele și unii hormoni gastro-intestinali.

Prostaglandinele din seriile E și F produc la om diaree, prin aceleași mecanisme ca și toxina holerică (12). Deoarece unele tumori hormonosecretante (carcinoidul malign, carcinomul medular tiroidian, unele tumori insulare pancreatice cu celule nonbeta etc.) conțin mari cantități de prostaglandine din seriile

E și F, s-a emis ipoteza că aceste PG ar fi implicate în patogenia diareilor, prezente în aceste afecțiuni.

Anumiți hormoni gastro-intestinali produc diaree severe, când se descarcă în cantități crescute, în special în cazul tumorilor hormonosecretante, acționând de asemenea prin activarea adenilataciclazei. Astfel sindromul Zollinger-Ellison, sindromul Verner-Morrison, carcinomul medular tiroidian, tumorile creștei neurale etc. se asociază frecvent cu crampe abdominale și diaree apoasă, ca urmare a descărcărilor de hormoni și amine biologice active. S-a sugerat că și alți hormoni ar acționa prin intermediul cAMP-ului (CCK, glucagonul, secretina), deoarece reduc resorbția netă de apă și electroliți, dar rolul lor este încă insuficient demonstrat. Sînt necesare noi cercetări pentru a preciza dacă acțiunile acestor hormoni se exercită direct asupra transportului intestinal hidro-electrolitic, prin efecte vasculare sau prin ambele și, mai ales, pentru a stabili dacă acești hormoni intervin în reglarea transportului hidro-electrolitic intestinal în condiții fiziologice (13).

Creșterea secreției hidro-electrolitice intestinale, cu diaree consecutivă, poate fi consecința și a unor mecanisme, în care nu este implicat cAMP-ul (16). Astfel, *Shigella dysenteriae* mărește secreția intestinală, fără a influența concentrația intraenterocitară a cAMP-ului, iar *Clostridium perfringens* mărește fluxul de  $\text{Na}^+$  unidirecțional din singe spre lumenul intestinal. Acizii biliari deconjuțați și dehidrogenați inhibează direct absorbția sării și a apei din intestin și în segmentele intestinale distale și colon reduc absorbția, fiind greu absorbabili. De aceea pulularea germinilor intestinali care produc deconju-



garea și dehidrogenarea acizilor biliari determină diaree. Acizii grași, când depășesc concentrația de 5 mM, inhibează complet absorbția sau secreția intestinală de lichide, fapt important pentru explicarea steatoriei asociată diareei. Acizii grași cu lanț mijlociu sau lung reduc de asemenea absorbția intestinală de apă și electroliți, mai ales dacă sunt dehidroxilați, deci, mai ales în colon unde are loc obișnuit dehidroxilarea lor sub influența enzimelor bacteriene. Laxativele, deși acționează prin mecanisme diferite (stimularea peristaltismului intestinal, iritarea mucoasei, osmoză, lubrefiere etc.), au în comun proprietatea de a stimula prin mecanisme directe sau indirecte pierderile fecale de apă și sare. Astfel, acidul ricinoleic stimulează secreția activă de apă dacă este perfuzat într-o ansă intestinală izolată, derivații ftaleinici inhibează  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-aza}$  din celulele mucoasei intestinale, sărurile neresorbabile de magneziu ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ), acționează prin mecanisme osmotice, detergentii prin mărirea secreției de apă etc. (13).

## Motilitatea intestinală

Motilitatea intestinală spontană, ritmică și automată are la bază mecanisme miogenice, coordonate și integrate prin influențe nervoase intrinseci și extrinseci și prin variații factori umorali și hormonal, locali și sistemici (13).

Activitatea electrică spontană a intestinului evidențiată prin undele lente (*pacesetter potentials*), fiind o activitate miogenică, este influențată foarte puțin de inervația intrinsecă și/sau extrinsecă, precum și de mediatorii chimici ai sistemului vegetativ, în schimb, este activată de agenții care stimulează metabolis-

mul și este inhibată de inhibitorii metabolici (a se vedea „Funcția motorie a intestinului”). Potențialele de vîrf (*spike potentials*), care declanșează contracții intestinale, sînt controlate nervos, fiind declanșate de distensia rapidă a pereților intestinali, ingestia hranei, stimularea vagală și substanțele colinergice și fiind abolite de anticolinergice, ganglioplegice, simpaticomimetice și de secționarea inervației intestinale extrinseci (7, 16).

Mișcările intestinale, care reprezintă traducerea mecanică a activității electrice, sînt declanșate de potențialele de vîrf, care se produc atunci cînd chimul gastric ajunge în duoden și sînt coordonate de neuroni ai plexurilor intramurale. Aceste mișcări pot fi localizate — contracțiile de segmentare —, sau pot să se propage de la un strat la celălalt, de la o celulă la celulele vecine, generînd un fenomen motor propagat — contracția peristaltică (6).

Mișcările de segmentare au la bază contracții ale unor inele musculare, a căror amplitudine depinde de numărul, durata și amplitudinea potențialelor de vîrf, dar este influențată și de impulsuri primite prin fibre vegetative extrinseci. De aceea aceste contracții persistă, cu intensitate mai redusă, și după denervare și atropinizare, fiind prezente de asemenea în cazul absenței congenitale a plexurilor intramurale. Intensitatea lor este stimulată prin excitarea parasimpaticului, iar excitarea simpaticului are efecte inverse.

Mișcările peristaltice reprezintă răspunsul motor al unor reflexe locale declanșate de distensia radiașă rapidă a intestinului, care stimulează anumiți receptori, încă neidentificați morfologic, iar aceștia descarcă impulsuri ce se transmit plexu-



rilor intramurale, de unde pornesc impulsuri pentru contracția succesivă a fibrelor musculare longitudinale și apoi a celor circulare. Dovadă că mișcările peristaltice sînt rezultatul unor reflexe locale este adusă de abolirea lor prin coccainizarea mucoasei intestinale sau distrugerea plexurilor intramurale. Agenții anticolinergici blochează doar parțial contracția inițială a fibrelor longitudinale, care poate fi considerată, deci, atât miogenică cît și neurogenică, în timp ce răspunsul contractil al ambelor straturi musculare intestinale se dovedește a fi colinergic. Excitarea electrică a nervilor unei anse intestinale după administrarea de hexametoniu (care blochează transmiterea sinaptică în ganglionii nervoși) provoacă uneori contracția musculaturii longitudinale, dar nu și a celei circulare, ceea ce sugerează existența unei căi extrinseci neîntreruptă pentru musculatură longitudinală și a unei căi întrerupte de o sinapsă pentru cea circulară, desfășurarea normală a mișcărilor peristaltice necesitînd integritatea ambelor căi. Reflexul peristaltic este inhibat de agenții adrenergici,  $\alpha$ -receptorii fiind localizați pe neuronii colinergici postganglionari și  $\beta$ -receptorii pe celulele musculare. Dar au fost evidențiate și mecanisme inhibitoare ale motricității intestinale noncolinergice și nonadrenergice, probabil purinergice (13).

Activitatea motorie a intestinului subțire se poate desfășura coordonat și în absența inervației vegetative extrinseci (16). Dar în condiții normale influențele vegetative sînt deosebit de importante, deși ele nu declanșează ci doar coordonează motilitatea intestinală, integrînd-o cu alte activități ale organismului. Studiile influențelor sistemului vegetativ asupra activității motorii intes-

tinale au fost îngreunate de structura neomogenă a diverselor trunchiuri nervoase vegetative și de dificultățile recunoașterii tipului funcțional de ganglion intramural pe care acestea se termină (16).

Influențele vagale, transmise pe fibre preganglionare care fac sinapsă cu neuroni intramurali din plexurile subseros, mienteric și submucos, sînt în general stimulative pentru motricitatea intestinală. Aceste influențe sînt difuze, deoarece o fibră preganglionară vagală contractă sinapse cu peste 6 000 celule ganglionare mienterice. Efectele stimulative ale excitării vagale nu au fost confirmate de toți autorii, în schimb, se admite unanim că acetilcolina exercită efecte stimulative durabile asupra motilității intestinale, mărind amplitudinea undelor lente și frecvența potențialelor de vîrf, probabil datorită creșterii sensibilității fibrelor musculare netede ale intestinului, ca urmare a descărcării din mitocondrii a  $\text{Ca}^{2+}$ , care activează mecanismele contractile mărind permeabilitatea membranei pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  (13).

Stimularea nervilor adrenergici ai intestinului și catecolaminele au efecte inhibitoare asupra motricității intestinale diminuînd amplitudinea undelor lente și frecvența potențialelor de acțiune (16). Acțiunea catecolaminelor se exercită fie asupra neuronilor colinergici din plexurile mienterice, inhibînd eliberarea de acetilcolină, fie asupra fibrelor musculare, producînd hiperpolarizarea lor și stabilizarea membranei cu ieșirea  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular și un efect  $\beta$  intracelular în care intervine adenilatciclaza, favorizînd intrarea  $\text{Ca}^{2+}$  în celule (13). În general se admite că stimularea atât a  $\alpha$ -cît și a  $\beta$ -receptorilor adrenergici produce inhibiția motricității intestinale (16), dar răspunsul motor



depinde, pe de o parte, de starea inițială a intestinului, care va fi inhibat dacă era în contracție sau va fi contractat dacă era în repaus și, pe de altă parte, de regiunea unde acționează stimulul, aspectul inhibitor fiind mai net la nivelul intestinului distal decât al celui proximal (13).

Concepția clasică este, deci, că stimularea nervilor vegetativi motori provoacă fie stimularea motricității intestinale (parasimpaticul), fie inhibarea ei (simpaticul) (10). În realitate însă, controlul motricității intestinale nu se realizează prin acțiunea antagonistă a celor două componente vegetative, deoarece inervația adrenergică pare a avea doar rolul de a modula reflexele intrinseci coordonate de plexul mienteric. Caracterul antagonist pare a fi exercitat mai degrabă de inervația activatoare colinergică și inervația inhibitoare peptidergică și/sau purinergică, inhibitoare a declanșării potențialelor de vîrf, prin producerea hiperpolarizării celulelor musculare (5). Cercetări mai recente au demonstrat că motricitatea intestinală este inhibată de anumite substanțe eliberate ca niște mediatori chimici din fibrele nervoase, care ajung la nivelul intestinului prin nervii simpatici și/sau parasimpatici. Dintre aceste substanțe non-adrenergice inhibitoare una este probabil ATP, eliberat de unii neuroni purinergici din plexurile intramurale și care, acționînd asupra receptorilor musculaturii netede intestinale, declanșează potențiale de joncțiune inhibitoare. Stimularea repetată a nervilor purinergici provoacă hiperpolarizare celulară, care inhibează apariția potențialelor de acțiune (3).

Reflexele motorii intestinale se realizează pe căi nervoase intrinseci, extrinseci sau pe ambele căi. Sti-

mularea mecanoreceptorilor din musculatura intestinului de către volumul chimului și/sau stimularea chemo- și osmoreceptorilor din mucoasă de către anumite proprietăți fizico-chimice ale chimului, este urmată de descărcarea unor impulsuri vehiculate pe căi centripete vagale, iar impulsurile sensibilității dure-roase se transmit centripet pe căi simpatice reprezentate de fibre ale nervilor splanhnici. Impulsurile motorii ajung la musculatura intestinală pe fibre parasimpatice și simpatice, al căror număr este incomparabil mai mic decât cel al fibrelor aferente. Aceleași căi vegetative servesc și pentru realizarea reflexelor declanșate de la nivelul stomacului, căilor biliare, tractului urinar, peritoneului etc., care exercită efecte inhibitoare asupra motricității intestinale. Un exemplu este reflexul intestinal-intestinal, cu control spinal și căi aferente și eferente simpatice (deoarece este abolit prin întreruperea inervației splanhnice a intestinului) și care constă în inhibiția generalizată a motricității intestinului, ca urmare a distensiei puternice a unui segment intestinal (10). Un alt reflex digestiv, cel gastro-enteric, este declanșat de evacuarea rapidă a conținutului gastric hiperosmolar, obișnuit și hipercaloric, care stimulează osmoreceptorii duodenali — încă neidentificați structural dar probabil situați profund în mucoasă și al căror stimul este reprezentat de variațiile dimensionale ale spațiilor intercelulare —, declanșînd modificări motorii divergente și anume încetinirea motricității gastrice și accelerarea celei intestinale. Reflexul gastro-ileal, caracterizat prin intensificarea peristaltismului ileal și forțarea evacuării chimului intestinal în cec cu ocazia ingestiei de noi alimente, are probabil, în afara unui arc reflex



vegetativ parasimpatic, o componentă umorală și poate fi declanșat și de un prinz fictiv nu numai de distensia gastrică.

Impulsurile de la centrul nervos superior influențează motricitatea intestinală de asemenea prin intermediul fibrelor vegetative extrinseci parasimpatice și simpatice (17). Astfel, unele stări emoționale ușoare, furia, spaima, durerea intensă produc, prin impulsuri transmise pe fibrele simpatice, inhibiția mișcărilor intestinale, în timp ce emoțiile puternice determină intensificarea motricității intestinale, prin intermediul unor impulsuri transmise pe fibrele parasimpatice (diareea „nervooasă”) (1).

În afara controlului neural, motricitatea intestinală este influențată și de numeroase substanțe elaborate chiar în intestin sau aduse cu singele.

*Hormonii intestinali*, ale căror acțiuni au început de-abia de curând să fie investigate, influențează atât activitatea electrică cât și motricitatea intestinală. Astfel, gastrina și CCK, deși nu modifică undele lente, amplifică potențialele de vîrf, iar secretina le diminuează (17). Bombesina și ceruleina — polipeptizi extrași inițial din pielea de amfibieni — au același efect asupra motricității intestinale ca și CCK. Motilina, un polipeptid extras din mucoasa duodenală, stimulează motricitatea intestinului subțire, iar glucagonul o inhibează. Dozările acestor hormoni, fiind încă destul de laborioase și imprecise, nu permit însă afirmarea rolului acestor hormoni în controlul motricității intestinale, mai ales că diversele lor efecte au fost obținute uneori cu doze farmacologice. De asemenea nu este exclus să mai intervină și alți hormoni, descărcați consecutiv contactului intestinului cu chimul,

dar studiul acestei probleme este de-abia la început (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali”).

*Serotonina*, amină biogenă prezentă din abundență în peretele intestinal, mai ales în duoden, stimulează motricitatea intestinală prin acțiune directă asupra fibrelor musculare, pe care le sensibilizează la acțiunea acetilcolinei, sau prin acțiune asupra neuronilor. În tumorile carcinoide intestinale s-au găsit atât serotonina cât și alte substanțe cu acțiuni asupra secreției și motilității intestinului, de aceea s-a sugerat că serotonina ar fi răspunzătoare pentru activitatea motorie intestinală crescută și diareea prezentă la acești bolnavi. Dar serotonina exercită și unele efecte inhibitoare, ca și ATP-ul, fiind mediator chimic al fibrelor inhibitoare nonadrenergice (13).

*Histamina*, prezentă de asemenea în mari cantități în peretele tractului digestiv, injectată i.v. produce contracții musculare. Rolul ei fiziologic însă nu este lămurit.

*Bradikinină*, un nonapeptid eliberat de kallikreină dintr-o  $\alpha_2$ -globulină plasmatică, are rol vasodilatator (a se vedea „Secreția salivară”). De aceea este considerată de unii autori ca un factor care contribuie la producerea diareelor ce însoțesc tumorile carcinoide, în care s-a evidențiat prezența kallikreinelor. Rolul său fiziologic nu este încă cunoscut (13).

*Prostaglandinele* din seriile E și F sînt prezente în tot tractul digestiv, în intestin fiind localizate în stratul muscular longitudinal și plexurile intramurale ( $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), de unde sînt eliberate prin stimularea vagală și/sau distensie intestinală. Pe intestinul de om *in vitro*  $\text{PGE}$  și  $\text{PGF}$  stimulează contracția mușchiului longitudinal ileal și colic (12). Prin intermediul mobilizării



$\text{Ca}^{2+}$ , datorită influenței directe asupra membranelor celulelor musculare netede, PGF stimulează contracțiile stratului muscular circular, iar PGE le inhibează, reducând viteza de propulsie și presiunile intraluminală (13).

Din intestin au mai fost izolate și alte substanțe active, dar încă nu s-a precizat dacă și cum intervin ele în controlul funcției motorii intestinale.

## Digestia și absorbția intestinală

Digestia și absorbția intestinală — faze succesive ale unui proces unic — continuu — sunt adaptate în tot cursul vieții condițiilor concrete de alimentație, astfel încât organismul să poată asimila adecvat alimentele ingerate. Dintre multiplii factori fiziologici care contribuie la adaptarea permanentă a acestor funcții, probabil că unul dintre cei mai importanți este compoziția rației alimentare, modificările cantitative sau calitative ale alimentației provocând adaptări adecvate ale funcțiilor enterocitare. Astfel la șobolani inaniția intensifică absorbția glucozei și scade activitatea maltazei și a zaharazei. Activitatea zaharazei scade de asemenea atunci când zahărul este absent din rație și se restabilește dacă se administrează zahăr, aceste modificări, atribuite de unii autori inducției enzimactice, mai probabil se datorează modificării degradării enzimelor. Un alt factor important adaptativ este vîrsta, care influențează de asemenea digestia și absorbția intestinală. Astfel la unele specii animale lactaza, care hidrolizează lactoza din lapte, are activitate crescută la nou-născut și apoi diminuează pe măsură ce scade importanța laptelui în alimentație, în timp ce alte enzime, ca de

exemplu maltaza — o dizaharidază care hidrolizează maltoza —, au activitate scăzută la naștere și cresc ulterior cu vîrsta. La om nu au fost observate asemenea diferențe de activitate enzimatică (13). Absorbția proteinelor este de asemenea influențată de vîrstă, nou-născutul unor specii — inclusiv omul — avînd capacitatea în primele ore de viață să absoarbă din colostru imunoglobuline și poate și alte proteine, capacitate care dispare rapid. La rumegătoare trecerea imunoglobulinelor din lumenul intestinal în circulația sistemică se face brusc, masiv și neselectiv, în timp ce la rozătoare această trecere este mai prelungită și este selectivă, imunoglobulinele fiind mai bine resorbite decît albumina. La om absorbția neonatală a imunoglobulinelor se pare că este redusă, deoarece laptele nu conține decît IgA secretor, care trece greu prin bariera intestinală (13). Nu se cunoaște încă explicația acestor particularități enterocitare, după cum nu s-au explicat nici diferențele dintre capacitățile digestive și absorbtive mai mari ale enterocitelor de la vîrfurile vilozităților, comparativ cu cele de la baza acestora și nici diferențele dintre segmentele superioare și cele inferioare ale intestinului.

Activitatea intestinului de digestie și absorbție nu pare a fi sub control nervos sau umoral, enzimele „marginii în perie” și sistemul de transportori membranari nu sînt probabil reglați (4). S-au adus unele dovezi că asimilarea unor constituenți alimentari ar fi controlată prin impulsuri care, declanșate de la nivelul unor chemo- și/sau osmoreceptori, ar influența motilitatea și evacuarea stomacului printr-un mecanism de *feedback* negativ, mediat probabil hormonal (4).



Mecanismele de reglare nervoase și umorale influențează însă secreția enzimelor implicate în digestia intraluminală (a se vedea „Reglarea secreției pancreatice”) și secreția biliară, necesară pentru digestia și absorbția lipidelor (a se vedea „Reglarea secreției biliare”). Interesant de menționat sînt modificările secreției enzimelor pancreatice sub influența alimentației. Astfel, în cercetări experimentale, s-a arătat că atunci cînd conținutul glucidic al rației scade sub 25% din aportul caloric se produce o scădere semnificativă a activității amilazice; cînd proteinele devin constituenții majori ai rației înlocuind glucidele crește activitatea proteazelor și scade cea amilazică, iar cînd se administrează o dietă bogată în lipide, în special nesaturate, crește activitatea lipazică. Mecanismele prin care se realizează aceste modificări selective ale secrețiilor enzimatice, în funcție de predominanța unui anumit tip de alimente, nu sînt încă cunoscute. Aceste cercetări ex-

clud ipoteza, conform căreia la un anumit stimul adecvat pancreasul ar secreta și descărca în intestin toate hidrolazele în cantități constante și susțin ipoteza secreției enzimatice neparalele. Unii autori au sugerat că stimularea secreției unei anumite enzime, în funcție de prezența în exces în rație a unui anumit tip de aliment, s-ar datora eliberării unor substanțe similare hormonilor, care ar acționa asupra celulelor pancreatice stimulînd specific secreția unei singure enzime. Din duodenul de porc s-a izolat o asemenea substanță denumită chimodenină, care ar activa în mod specific eliberarea pancreatică de chimotripsinogen. Pe baza acestor rezultate, neconfirmată însă și de alți autori, s-a preconizat existența și a unei „amilodennine” și a unei „lipodennine”, care ar activa în mod specific secreția amilazei și, respectiv, a lipazei pancreatice. Această ipoteză deosebit de interesantă nu a fost încă demonstrată.

### Bibliografie selectivă

1. BABSKI E. B., KHODOROV B. I., KOSITKI G., ZUBKOV A. A. — Human Physiology, Mir Publishers Moscova, Ed. a III-a, 1975, vol. I, p. 256—262.
2. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. Medicală, București, 1978, p.
3. BURNSTOCK G. — *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24, 509.
4. CASTRO G. A. — Digestion and absorption of specific nutrients in Gastrointestinal Physiology, sub red. Johnson J. A., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis 1977, p. 122—139.
5. CHRISTENSEN J. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 85.
6. CODE C. F. — Motility, in Handbook of Physiology. Sect. 6, Alimentary canal, vol. IV, American Physiological Society Washington, 1968.

7. DUTHIE H. L. — *Gut*, 1974, 15, 669.
8. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a.
9. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Digestion. In Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore Ed. a 9-a 1973, p. 2—79—128.
10. KNOEBEL L. K. — Movements of the digestive tract, in Physiology, sub red. E. E. Selkurt, Little, Brown Comp. Boston, 1971, Ed. a III-a, p. 579—599.
11. KNOEBEL L. K. — Secretion and action of digestive juices; Absorption, in vol. Physiology sub red. E. E. Selkurt, Little, Brown Comp. Boston, 1971, Ed. a III-a, p. 599—635.
12. MATUCHANSKI C., BERNIER J. J. — *Biol. gastroent.*, 1973, 6, 251.
13. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions, Villeurbanne, 1976.



14. NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 121, 481.
15. SCHLIENGER J. L., LAHARPE F. DE — *Cencours méd.* 1979, 101, 73.
16. WATSON D. W., SODEMAN W. A. — The small intestine. In *Sodeman's Pathologic Physiology*. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a V-a, p. 824—860.
17. WEISBRODT N. W. — Motility of the small intestine. In *Gastrointestinal Physiology*, sub red. Johnson L. R. The C. V. Mosby Comp. Saint Louis, 1977, p. 28—34.
18. WRIGHT R. D., JENNINGS M. A., FLOREY H. W. — *Quart. J. Exper. Med.*, 1940, 30, 73.

## Hormonii gastro-intestinali

Feyrter (1938) a postulat că, în afara glandelor endocrine compacte, există și un alt sistem endocrin dispersat în toate suprafețele epiteliale, care acționează local asupra celulelor învecinate — efect paracrin. Celulele acestui sistem (celulele clare) au fost identificate în tractul gastro-intestinal, tractul respirator, tractul genitourinar, piele, glandele exocrine și chiar în glandele endocrine compacte. Mai târziu Erspamer (1954) a descoperit în celulele enterocromafine 5-hidroxitriptamina (5-HT) și a demonstrat că celulele care conțin 5-HT se găsesc nu numai în tractul gastro-intestinal al mamiferelor, ci și în pielea amfibienilor, glandele salivare ale gasteropodelor, glandele cu venin ale scorpionilor și în multe alte organe ale vertebratelor și nevertebratelor.

Cercetările histochimice inițiate de Pearse (37) au evidențiat că celulele cu activitate endocrină din mucoasa tractului gastro-intestinal au anumite proprietăți comune, printre care metacromazia, argirofilia și mai ales capacitatea de a capta și decarboxila precursori aminici. Aceste celule, care au fost înglobate într-un sistem denumit APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), conțin amine biogene și peptide.

În cursul vieții embrio-fetale aceste celule sînt larg răspindite în tracturile digestiv, respirator și urogenital, tiroidă și paratiroide, su-

prarenale și țesutul cromafin accesoriu, sistemul vegetativ simpatic. În cursul dezvoltării, aceste celule își pierd progresiv capacitatea de a capta și decarboxila precursori aminici, din cauza dispariției anumitor enzime (triptofanhidroxilaza etc.). Funcția acestor celule endocrine precoce, prezente în segmente digestive în care nu se găsesc la adulți, este încă insuficient precizată. S-a emis ipoteza că aceste celule îndeplinesc în timpul vieții embrio-fetale funcții vitale în dezvoltarea și diferențierea tractului digestiv și ale pancreasului (30).

Celulele endocrine ale sistemului APUD din tubul digestiv și pancreas sînt asemănătoare din punct de vedere morfologic, deși produșii lor de secreție sînt diferiți. În perețele tubului digestiv, de la esofag la colon precum și în pancreas, au fost identificate 18 tipuri diferite de celule, aparținînd sistemului APUD, celule care sintetizează 35 peptide, cu lanț scurt și cu activitate biologică, denumite hormoni și candidați de hormoni gastro-intestinali (tabelul XXI).

Cercetări mai recente au demonstrat că hormonii „gastro-intestinali” se găsesc și în neuronii diverselor segmente ale sistemului nervos central (30), unii dintre ei în cantități superioare celor din tractul digestiv și pancreas (43) (tabelul XXII). Alte cercetări au precizat că nu toate celulele cu ca-



racteristici APUD aparțin sistemului endocrin (celulele exocrine pancreatice, celulele Paneth), iar unele celule fără caracteristici APUD au

**TABELUL XXI**

**PEPTIDELE TRACTULUI ALIMENTAR  
ȘI PANCREASULUI**  
(REPRODUSĂ DUPĂ GROSSMAN M. I. 1978)

Peptide cu secvență cunoscută	Colecistokinină Gastrină Peptidul gastric inhibitor (GIP) Glucagon Insulină Motilină Neurotensină Polipeptidul pancreatic Secretină Substanța P Urogastronul Peptidul intestinal vasoactiv (VIP)
Peptide cu secvență parțial cunoscută	Chimodenină Glicentină Gastrozimină PI-HIA-27 Bombesin-like Enkefalin-like Somatostatin-like Tirotropin Releasing Hormone-like
Imunoreactivități	

activități endocrine (celulele clare paratiroidiene, celulele pituitare tirotrofe și gonadotrofe). De aceea, s-a propus denumirea de sistem neuroendocrin difuz (38) sau sistem peptidic difuz (28) pentru a desemna toate celulele dotate cu proprietatea de a secreta produși care transmit informații (polipeptide). Acestui sistem i se descrie o diviziune centrală, constituită din celulele neuroendocrine și endocrine ale axului hipotalamo-pituitar și ale glandei pineale și o diviziune periferică alcătuită din celulele APUD situate în afara acestei regiuni, majoritatea prezente la adult în tractul gastro-intestinal și pancreas — sistemul gastro-entero-pancreatic. În tabelele XXIII și XXIV sînt prezentate celulele diviziunilor centrală și periferică ale sistemului neuroendocrin difuz, precum și principalele amine și peptide pe care le produc. Pentru unele dintre peptide este greu să se facă localizarea într-un anumit tip celular, deoarece produșii de secreție se găsesc predominant în prelungiri și nu în corpul celular.

**TABELUL XXII**

**DISTRIBUȚIA PEPTIDELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL ȘI SISTEMUL NERVOȘ**  
(REPRODUSĂ DUPĂ POWELL D. ȘI SKRABANEK P. 1979)

Peptid	Hipotalamus	Neurohipofiza	Antehipofiza	Cortex	Trunchiul cerebral	Măduva spinării	Nervi periferici	Tract gastro-intestinal
Substanța P	+		+	+	+	+	+	N; CE
Neurotensină	+	+	+	+	+	+		CE
Somatostatină	+	+	+	+	+	+	+	N; CE
Bombesină	+							CE
Gastrină		+	+				+	CE
CCK	+			+	+			CE
ACTH	+		+	+	+			CE
Enkefalină	+		+	+	+	+	+	CE
VIP	+		+	+	+	+	+	N
Angiotensină	+		+	+	+	+		N

CE=celule endocrine  
N=neuron

TABELUL XXIII

**DIVIZIUNEA CENTRALĂ A SISTEMULUI NEUROENDOCRIN DIFUZ**  
(REPRODUSĂ DUPĂ PEARSE A. G. E. ȘI TAKOR TAKOR T., 1979)

Tip celular	Peptide produse	Amine produse
Pineal	Argininvasotocină, Lutropin releasing hormone	Melatonină 5-hidroxitriptamină
Hipotalamic parvocelular	Releasing factors, Release inhibitory factors	Dopamină Norepinefrină
Hipotalamic magnocelular	Argininvasopresină, Argininvasotocină	5-hidroxitriptamină
Pituitar pars distalis	FSH, LH, TSH STH, PRL, ACTH MSH, $\beta$ -LPH $\beta$ -Endorfină Gastrină, Calcitonină	Dopamină Norepinefrină 5-hidroxitriptamină
Pituitar pars intermedia	ACTH, MSH $\beta$ -LPH $\beta$ -Endorfină, Calcitonină	Histamină (Tiramină)

TABELUL XXIV

**DIVIZIUNEA PERIFERICĂ A SISTEMULUI NEUROENDOCRIN DIFUZ**  
(REPRODUSĂ DUPĂ PEARSE A.G.E. ȘI TAKOR TAKOR T., 1979)

Tip celular	Peptide produse	Amine produse
Pancreas	B, A	5-hidroxitriptamină
D, D <sub>2</sub> (F)	Somatostatină, PP	Dopamină
Stomac	G	—
	AL	—
	EC <sub>1</sub>	5-hidroxitriptamină
	ECL	Histamină
	D	—
Intestin	EC <sub>1</sub>	5-hidroxitriptamină
	EC <sub>2</sub> (M)	Melatonină
	L, S	—
	L, D <sub>1</sub> (P)	—
	D, K	—
	N	—
	H	—
Plămîn	K (Feyrter)	—
Paratiroide	Cel. principale	Bombesină Paratirină
Adrenomedulare	E, NE	Epinefrină, norepinefrină
Simpatic	Ganglion	Norepinefrină
	SIF	Dopamină, norepinefrină
Corpuscul carotidian	Tip I	Dopamină, norepinefrină
Melanoblast/cit	—	Promelanină
Tiroidă/ultimobrahial	C	5-hidroxitriptamină
Tractul urogenital	EC	—
	U	—



Celulele sistemului neuroendocrin difuz detectează anumite perturbări survenite în mediul înconjurător și răspund prin descărcarea unor mesageri chimici, care influențează, la rândul lor, funcția unor celule ce efectuează o anumită activitate. De aceea, s-a propus ca celulele sistemului neuroendocrin difuz să fie denumite celule reglatoare, iar produșii lor de secreție mesageri chimici reglatori sau reguline (Grossman), eupeptide (Wingate) sau simpli peptide (Buchanan). Sistemul neuroendocrin difuz constituie cea de a treia diviziune a sistemului nervos central, care, amplifică, inhibează sau modulează acțiunile unor structuri-țintă, sistemul gastro-entero-pancreatic reprezentând cel mai larg sistem endocrin al organismului.

Mesagerii chimici eliberați de către celulele sistemului neuroendo-

crin difuz pot influența celulele țintă în 3 moduri (59):

— sînt descărcate în torentul circulator și modifică activitatea unor celule țintă situate la distanță de celula secretoare (acțiune endocrină);

— difuzează local prin spațiile interstițiale, pentru a ajunge să influențeze grupuri de celule învecinate (acțiune paracrină);

— străbat o joncțiune sinaptică pentru a activa sau a inhiba celula postsinaptică (acțiune neurocrină) (tabelul XXV).

Mecanismul prin care se realizează influențele mesagerilor chimici reglatori asupra celulelor țintă depinde de factorii care influențează secreția, mobilitatea, recunoașterea și inactivarea peptidelor-mesager. De multe ori mesagerul este transmis printr-un lanț de celule reglatoare înainte de a ajunge la celulele

TABELUL XXV

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE HORMONILOR GASTRO-ENTERO-PANCREATICI  
(REPRODUS DUPĂ BUCHANAN K. D. 1979)

Peptid	Endocrin	Hemocrin	Neurocrin	Neuro-endocrin	Paracrin
Insulină	+	+	—	—	?
Secretină	+	+	—	—	?
Glucagon	+	+	—	—	?
GLI	—	+	—	—	?
VIP	?	?	+	+	?
GIP	+	+	—	—	?
CCK	?	?	+	—	?
Gastrine	+	+	+	?	?
Motilină	?	+	—	—	?
Somatostatină	?	?	+	?	?
Substanță P	?	?	+	+	?
Polipeptidul pancreatic	?	+	—	—	?
Bombesină	?	+	+	?	?
Chimodenină	?	+	+	?	?
Enkefalină	?	?	+	?	?
Neurotensină	?	+	+	?	?
Pancreoton	?	?	?	?	?
TRH	?	?	?	?	?
ACTH	?	?	?	?	?
Prolactină	?	?	?	?	?

țință, lanțul putând cuprinde celule care au un singur mod de descărcare, sau un complex de elemente neuro-endocrino-paracrine.

Celulele sistemului neuroendocrin difuz secretă 35 peptide, din care 17 se găsesc în celulele și prelungirile diviziunilor somatică și vegetativă ale sistemului nervos central și în celulele endocrine nonneuronale ale diviziunilor centrală și periferică ale sistemului APUD (38). Din peptidele identificate în tractul digestiv și pancreas, 12 au secvențele aminoacidice cunoscute, 4 au secvențele doar parțial elucidate și 4 sînt recunoscute doar pe baza imunoreactivității cu anticorpi față de substanțe izolate și secvențializate din alte surse (tabelul XXI).

Cercetări recente au demonstrat similitudini structurale între anumite peptide active. Astfel gastrina și CCK au comun pentapeptidul C-terminal, iar secretina, VIP, GIP și glucagonul aliniată de la terminația  $\text{NH}_2$  au reziduuri aminoacidice identice în perechea de peptide din poziția 25 și în 3 peptide din poziții 13. Similitudini structurale cu membrii acestui grup au și bombesina și chimodenina. Secvența comună a peptidelor familiei gastrinei și a familiei secretinei se datorează probabil evoluției peptidelor înrudite dintr-un precursor comun, prin procese de duplicare genică și divergență, dovadă fiind prezența în aceeași celulă a imunoreactivității pentru glucagon și gastrină la protocoardate și mrea-nă (23).

Dintre peptidele secretate de celulele sistemului gastro-entero-pancreatic, în afara insulinei și a glucagonului, numai 4 pot fi calificate drept hormoni, deoarece îndeplinesc criteriile de definire a unui hormon și anume să fie eliberat în sânge în anumite condiții fiziologice și să provoace anumite efecte, care să poată

fi reproduse prin perfuzia substanței exogene în cantități similare cu cele descărcate endogen. Aceste 4 peptide sînt: gastrinele, peptidul gastric inhibitor (GIP), secretina și colecistokinina (CCK-PZ) care eliberate în sânge produc efecte specifice reproduse prin perfuzia lor exogenă, gastrina stimulînd secreția acidă a stomacului, GIP măriind eliberarea de insulină indusă de glucoză, secretina declanșînd secreția pancreatică de bicarbonat și CCK-PZ activînd secreția enzimatică a pancreasului exocrin și contractînd colecistul. Polipeptidul pancreatic și imunoreactivitatea glucagon-like prezintă de asemenea creșteri apreciabile postprandiale, primul atîngînd niveluri suficient de ridicate ca să inhibeze secreția pancreatică enzimatică la fel ca perfuzia peptidului exogen. Motilina prezintă variații ciclice ale concentrației plasmatică în timpul inaniției, nivelul maxim fiind sincron cu începutul frontului de activitate al complexului mioelectric migrator interdigestiv. Deoarece aceste cicluri sînt reproductibile prin perfuzia de motilină exogenă, se acceptă că ele sînt reglate prin eliberarea de motilină sub influența unor factori încă necunoscuți. Peptidul intestinal vasoactiv (VIP) nu se descarcă cu ocazia alimentării și nici nu se cunosc factorii fiziologici care controlează eliberarea sa.

Celelalte peptide identificate în diviziunea intestinală a celulelor APUD nu se știe dacă se descarcă postprandial sau sub influența altor factori fiziologici, deoarece metodele radioimunologice actuale nu sînt suficiente de sensibile și de specifice. Colecistokinina, care continuă să se descarce și după denervare, este clar că deține un rol fiziologic stimulînd postprandial secreția enzimatică a pancreasului și contracțiile colecistului. Alte peptide probabil că exer-



ei, acțiuni neurale sau paracrine locale, încă extrem de greu de evidențiat (35).

O problemă importantă este cea a selectivității acțiunii mesagerilor sistemului endocrin difuz. Dacă este dovedit că aceeași substanță acționează atât ca mediator chimic cât și ca hormon circulant, nu se cunosc încă factorii care împiedică hormonul circulant să acționeze nediscriminativ asupra tuturor țintelor neuronale. Este posibil că transmitătorii neuronali și hormonal, deși interacționează imunologic (metodele actuale de identificare și dozare a hormonilor respectivi fiind cele radioimunologice), să nu fie identici din punct de vedere chimic. În aceste condiții peptidul neuronal, care ar putea activa țintele hormonale, nu se eliberează în sânge în cantități suficiente ca să exercite un asemenea efect, în timp ce peptidul hormonal ar putea avea afinitate sau eficiență redusă pentru țintele neuronale. De exemplu CCK, al cărei octapeptid carboxilic terminal pare a fi principala formă neuronală, activează bine și asupra țintelor hormonale. Probabil că formele moleculare mari ale CCK cu 33 și 39 reziduuri de aminoacizi activează numai țintele hormonale, dar nu și pe cele neuronale.

În continuare vor fi prezentate câteva date asupra fiziologiei principalilor hormoni ai sistemului gastro-entero-pancreatic (Secretina și CCK sînt descrise la capitolul „Secreția pancreatică”, iar gastrinele într-un subcapitol special în cadrul reglării secreției gastrice).

## Substanța P

Substanța P, descoperită în cursul unor cercetări asupra distribuției acetilcolinei în intestin (von Euler

și Gaddum, 1931), este primul peptid care s-a demonstrat că există atât în creier cât și în intestin. Substanța P a fost localizată în creier, mai ales în substanța neagră, hipotalamus, sistemul limbic, planșeul ventriculului IV, în aceste structuri fiind prezentă atât în pericarioni cât și în prelungirile neuronale. În măduvă substanța P se găsește în pericarionii neuronilor din ganglionii spinali (împreună cu somatostatina) și în fibrele nemielinizate din rădăcinile dorsale. În tractul digestiv substanța P se află în rarele celule enterocromafine (împreună cu serotonina) și în plexurile nervoase și nervii intrinseci intestinali de la esofag la colon. Substanța P se mai găsește în fibrele nervoase fine din diverse zone implicate în transmiterea senzorială (piele, limbă și vagin) (40).

Substanța P, considerată inițial ca un neurotransmițător, probabil că acționează mai degrabă ca un neuromodulator similar altor peptide prezente în nervi. Acțiunea substanței P la nivelul sinapselor, în general bifazică, durează câteva minute din cauza absenței captării active sau a degradării enzimatice. Împreună cu endorfinele și alte peptide, substanța P deține probabil în măduvă și creier un rol important în modularea impulsurilor nociceptive (32). Administrată intraventricular substanța P are efect analgezic, avînd anumite analogii cu molecula endorfinelor (a se vedea „ACTH și Endorfinele”).

La nivelul tractului digestiv substanța P intervine în reglarea locală a funcției intestinale. Administrată în perfuzie la voluntari, substanța P a produs crampe abdominale, creșterea peristaltismului intestinal, hipotensiune și roșeața feței, manifestări similare cu cele din sindromul carcinoid. Deoarece substanța P se găsește împreună cu se-

rotonina, care se descarcă în cantități crescute în singe din tumorile carcinoide, se presupune că și substanța P ar avea un rol important în producerea manifestărilor sindromului (42).

## Neurotensina

Descoperită întâmplător în cursul operațiilor de izolare a substanței P din hipotalamus (16), neurotensina a fost localizată apoi în cortex, talamus, hipocamp, amigdală, trunchiul cerebral și măduva spinării, precum și în adenohipofiză. În aceste formațiuni se găsește însă numai aproximativ 10% din totalul neurotensinei, în timp ce 85% este prezentă în mucoasa tractului digestiv de la esofag la colon, în special în

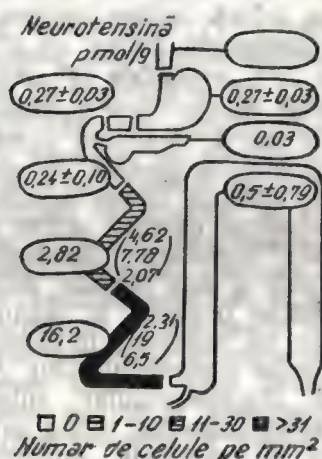


Fig. 157 — Distribuția neurotensinei în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

mucoasa ileală, în celulele NT (figura 157). De aceea neurotensina este considerată în primul rând un hormon intestinal (16), (17).

Neurotensina este un peptid mic alcătuit din 13 aminoacizi, prezen-

tînd diferențe structurale la diversele specii de mamifere. Un peptid cu o secvență activă aproape similară și cu proprietăți fiziologice similare a fost izolat din extracțele de piele de amfibieni (Xenopsina).

În plasmă neurotensina se găsește în cantități foarte mici și este distrusă rapid de către enzimele proteolitice plasmatice, de aceea determinările radioimunologice ale substanței sînt dificile. Pe baza imuno-reactivității se admite că în plasmă neurotensina ar exista sub două forme: un precursor cu moleculă mare și cu semiviață circulantă relativ lungă, a cărui concentrație nu se modifică consecutiv stimulilor și forma activă mică. La om neurotensina se descarcă în circulație postprandial în cantități care depind direct de tipul prînzului, după micul dejun creșterea este de 10 pmol/l, iar după un prînz bogat de 50 pmol/l. Vagotomia nu influențează descărcările postprandiale de neurotensină.

Neurotensina este considerată pe baza proprietăților sale fiziologice o kinină, deoarece exercită puternice acțiuni hipotensive și contracția musculaturii netede. Injectată i.v. în doze mari provoacă hipotensiune severă, cu cianoză și descărcare de hormoni adenohipofizari (ACTH, FSH, LH). Neurotensina produce de asemenea descărcări de glucagon, care explică efectul său hiperglicemic. Administrată intracisternal, neurotensina scade temperatura la șoareci și șobolani și accentuează inhibiția barbiturică. La nivelul sistemului nervos central neurotensina se leagă cu mare afinitate de membranele celulelor nervoase, demonstrînd prezența unor receptori specifici neurotensinici. La nivelul tractului digestiv, neurotensina inhibează secreția gastrică acidă stimulată de pentagastrină, precum și activitatea motorie gastro-intestinală



(42). Deoarece neurotensina se leagă în mod specific de mastocite și multe din acțiunile ei (hipotensiunea, hiperglicemia, creșterea permeabilității vasculare, contracția musculaturii netede, eliberarea de prolactină din adenohipofiză) sînt produse și de histamină și sînt antagonizate de blocații histaminici  $H_1$ , se presupune că în anumite efecte ale neurotensinei este cuprinsă și o etapă histaminică (34).

## Polipeptidul intestinal vasoactiv

Polipeptidul intestinal vasoactiv (*Vasoactive Intestinal Polypeptide* — VIP), care există sub mai multe forme imunoreactive, are asemănări parțiale cu bombesina, iar structural și biologic este legat de glucagon, secretină și GIP. Prezent în creier (cortexul cerebral, hipotala-

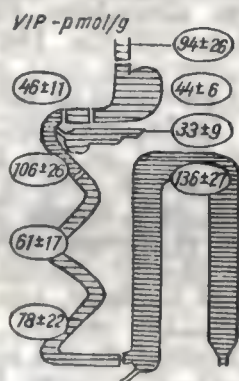


Fig. 158 — Distribuția VIP în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

mus, amigdală, corpul striat, hipofiză, plexuri coroidă, nervii cerebrovascolari) în nervii autonomi (vag, ganglioni simpatici) și în plexurile nervoase ale esofagului, intestinului (fig. 158), colecistului, pancreasului

și tractului genitourinar, VIP se mai găsește și în celulele endocrine ale stomacului și în extractele de plămîn și placentă (42). Imunocitochimia localizează VIP în special în fibrele fine eferente conținând granule neurosecretoare, care analizate ultrastructural corespund granulelor peptidergice nonadrenergice, noncolinergice (40).

VIP, inițial extras din intestinul de porc, este un peptid foarte bazic, constînd din 28 aminoacizi, prezentînd asemănări mari ale secvenței cu glucagonul, GIP și secretina (44).

Rolul fiziologic al VIP la nivelul sistemului nervos central nu este suficient cunoscut, dar există unele dovezi că este implicat în sincronizarea activității corticale (produce efectul de trezire asupra EEG de somn), (44) în controlul fluxului sanguin cerebral și în reglarea funcțiilor hipotalamohipofizare și eliberarea hormonilor pituitari (prolactină). La nivelul tractului digestiv, o parte din funcțiile VIP, printre care relaxarea musculaturii netede, vasodilatația locală și secreția pancreatică bicarbonatăă, nu sînt mediate pe calea nervilor colinergici sau adrenergici, ci prin fibrele nervoase VIP-ergice. VIP îndeplinește deci condițiile pentru a fi încadrat printre substanțele neurotransmițătoare.

În timpul mesei stomacul se relaxează, în vederea măririi capacității sale de receptor al alimentelor, relaxarea receptoare a stomacului fiind mediată prin reflexe vago-vagale declanșate de la nivelul esofagului și faringelui. Legătura eferentă a acestor reflexe cu stomacul nu este mediată nici pe cale colinergică și nici pe cale adrenergică, evocînd transmiterea lor pe cale VIP-ergică. Incriminarea acestui mecanism în relaxarea receptivă a stomacului se bazează pe faptul că în stratul muscular au fost găsiți

neuroni VIP-ergici. În timpul digestiei se produce o hiperemie intestinală, mediată printr-un act reflex local intramural, noncolinergic și nonadrenergic. Cunoșcând inervația VIP-ergică a vaselor sanguine, precum și efectul vasodilatator al hormonului asupra tractului gastro-intestinal, s-a emis ipoteza că arcul reflex amintit, ar fi alcătuit din fibre nervoase VIP-ergice. Stimularea mecanică a unui segment intestinal *in vivo* declanșază creșterea eliberării de VIP, însoțită de vasodilatație intestinală.

Stimularea nervilor pelvini produce la nivelul colonului secreție de mucus, creșterea motilității și vasodilatație. Vasodilatația ca și răspunsul hiperemic în timpul defecării par controlate de asemenea de neuroni VIP-ergici.

S-a mai demonstrat rolul VIP în stimularea secreției hidrobicarbonatate a pancreasului exocrin, precum și în stimularea secreției de insulină și mai ales de glucagon. S-a sugerat că, împreună cu somatostatina, VIP ar constitui un sistem intrainsular pentru reglarea secreției celor 2 hormoni principali ai pancreasului (29). Acțiunile VIP probabil că sînt mediate via cAMP, deoarece s-a demonstrat creșterea nivelului acestui mediator secund în câteva sisteme (40).

### Peptidul gastric inhibitor (Gastric Inhibitory Peptide — GIP)

Existența acestui hormon a fost întrevăzută de către Brown și Pederson în anul 1970 (13), cînd au demonstrat acțiunea inhibitoare a extractului de mucoasă duodeno-jejunală porcină asupra activității motorii și secretorii a stomacului de cină. După un an hormonul este

identificat sub forma unui polipeptid cu lanț unic, alcătuit din 43 aminoacizi și cu greutate moleculară 5 105 (8). Acest hormon aparține familiei polipeptidelor glucagonice. La om GIP a fost localizat în celulele K, predominante în mucoasa duodenală și mai rare în cea jejunală (45), în granule rotunde sau ușor ovoide, cu diametrul de aproximativ 300 nm, constituite dintr-un nucleu electrodens înconjurat de o matrice mai puțin densă. Prin extracție din intestinul proaspăt de om, s-a constatat că duodenul conține  $105 \pm 23$  ng/g greutate umedă, jejunul proximal  $103 \pm 30$  ng/g și ileonul  $21 \pm 9$  ng/g. Prin filtrarea în gel a serului uman se descriu cel puțin două forme moleculare de GIP, una cu greutate moleculară 5 000 și alta cu greutate moleculară 7 500—8 000 daltoni (7), probabil precursor al primei forme. În extractele duodenale au fost identificate aceleași forme moleculare ale GIP.

Ingerarea alimentelor stimulează eliberarea de GIP (fig. 159) cei mai puternici stimulani fiind grăsimile, urmate de glucide și de unii aminoacizi (11). Curba descărcării de GIP la grăsimi diferă de cea provocată de glucoză, atît în ceea ce privește concentrația cît și durata. După administrarea de glucoză, nivelul GIP (la om 200—300 pg/ml) crește prompt după 5 minute, hipersecreția durează 120—180 minute, iar concentrația maximă de 800 pg/ml este atinsă la 45—60 minute. După ingerare de grăsimi creșterea GIP este evidentă numai după 15 minute, dar durează mai mult (3—4 ore), iar concentrația maximă este mai tardivă decît după glucoză și atinge valori de 800—1 000 pg/ml. Aceste diferențe se pot datora modalităților diferite de evacuare gastrică și de absorbție a diverselor alimente. Răspunsul GIP la administrarea orală



de grăsimi sau de glucoză este dependent de doză. Instilarea unor aminoacizi în duoden declanșează eliberarea de GIP în cantități mai reduse decât după grăsimi și glucoză, la 15 minute după infuzia de aminoacizi în duoden este atins nivelul maxim de aproximativ 500 pg/ml. Absența din acest amestec a fenilalaninei, prolinei, triptofanului, valinei și metioninei, aminoacizi reputați ca stimulatori ai descărcării de CCK, nu modifică eliberarea de GIP, demonstrând că procesul eliberării de GIP este independent de cel al CCK. În afara alimentelor, mai dețin un rol în stimularea descărcării de GIP, infuzia duodenală de acid și bombesina. Glucagonul în doze suprafiziologice inhibează atât nivelul bazal al GIP, cât și pe cel stimulat de alimente. Somatostatina inhibează eliberarea de GIP stimulată de alimente, iar secretina și gastrina nu modifică nivelul plasmatic al hormonului. Insulina exogenă deprimă creșterea nivelului GIP după ingestia de grăsimi la normali și la cei cu diabet juvenil și nu are efecte supresoare asupra eliberării de GIP indusă de glucoză. Aceste observații permit să se conchidă că controlul prin *feedback* al GIP există numai pentru eliberarea indusă de grăsimi, dar nu și pentru cea provocată de glucoză. Eliberarea hormonului se mai găsește sub control vagal, secreția de GIP indusă de glucoză fiind diminuată prin pre-tratament cu atropină. În schimb, sistemul adrenergic pare să exercite efecte inhibitoare asupra secreției de GIP.

Peptidului gastric inhibitor i se atribuie ca acțiune esențială inhiba-

rea secreției acide a stomacului. Într-adevăr, injectarea i.v. de GIP în doze care depășesc nivelul fiziologic, inhibează secreția gastrică stimulată de pentagastrină pe micul stomac de câine, dar este puțin efi-

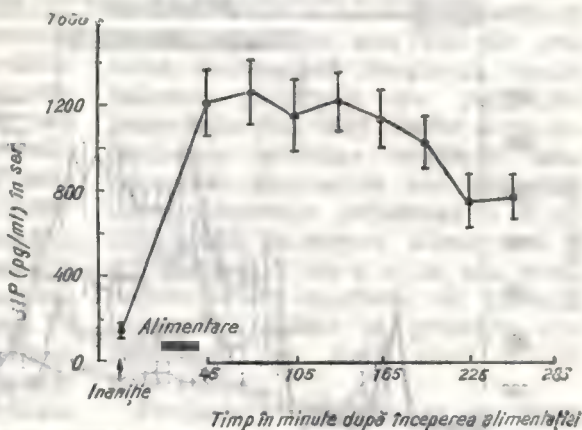


Fig. 159 — Creșterea concentrației GIP după ingestia unui prinz standard (reprodusă după Brown J. C. și Ott S. C., 1979).

cient în inhibarea secreției acide stimulată de insulină sau gastrină. În doze mari GIP este de asemenea capabil să blocheze secreția de pepsină. Urecolina abolește efectul inhibitor al GIP asupra secreției stomacului. Heidenhain stimulată de pentagastrină, constatare care sugerează că în stomacul intact inervația vagală contracarează acțiunea inhibitorie a hormonului. S-a demonstrat că inhibarea secreției gastrice de către GIP este exercitată prin eliberarea unei substanțe inhibitoare (somatostatina), care se află sub control vagal. Infuzia intrajejunală de grăsimi, eliberează simultan GIP, VIP și enteroglucagon și inhibează răspunsul stomacului la gastrină (19). S-a arătat că GIP, în doză de 1 pg/Kg/oră, suprimă de asemenea activitatea motorie a regiunii antrale a stomacului, stimulată de penta-

gastrină sau de perfuzarea de acetilcolină. Secrețiile pancreatice și biliare nu sînt influențate de către GIP.

Acțiune insulinitropă exercită în anumite condiții toți hormonii diges-

linotropă a GIP se exercită asupra fazei inițiale de descărcare a insulinei, dar și asupra fazei prelungite de descărcare, care se menține crescută cît timp rămîne ridicată concentrația sanguină a GIP.

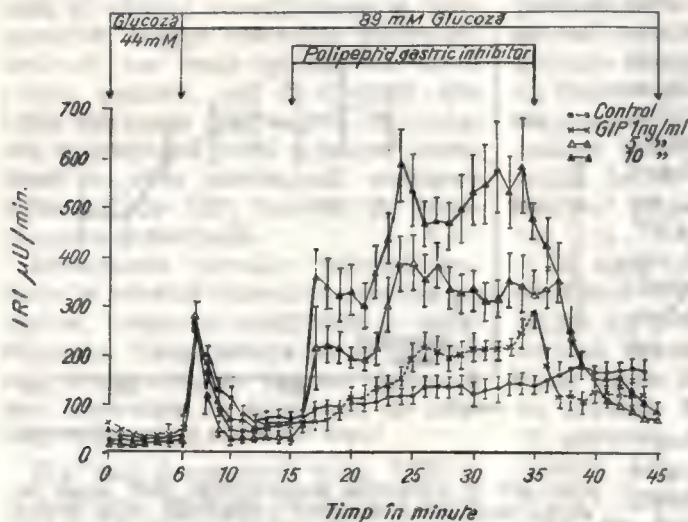


Fig. 160 — Răspunsurile insulinice la perfuzia de GIP în concentrații de 1,0, 5,0 și 10 ng/ml în prezența a 8,9 mmol de glucoză/l (reprodusă după Brown J. C. și Otte S. C., 1979).

tivi. Administrarea de GIP, concomitent cu infuzia de glucoză, determină creșterea nivelului insulinei serice, (fig. 160), însoțită de ameliorarea semnificativă a toleranței la glucoză, în timp ce administrarea de GIP în ser fiziologic, fără administrare concomitentă de glucoză, nu exercită nici un afect asupra concentrației insulinei serice. Efectele insulinitrope ale GIP, considerate drept cele mai importante la om și justificînd denumirea de polipeptidul insulinitrop glucozo-dependent, (12) depind de concentrația glucozei în sînge; cînd glicemia este sub 100 mg/100 ml, GIP nu stimulează eliberarea insulinei. Nivelul critic al glucozei serice, deasupra căreia GIP își exercită acțiunea insulinitropă, este de 5,5 mM/l la șobolan și de 25 mg/dl peste glicemia bazală la om. Atît la șobolan cît și la om, acțiunea insu-

Numeroși autori au demonstrat că GIP are acțiune glucagonotropă, antagonizată de nivelul crescut al glicemiei. Pe pancreasul de șobolan izolat și perfuzat s-a arătat că răspunsul glucagonic la GIP, în prezența a 4,4 mmol/l de glucoză, este bifazic. Acțiunea glucagonotropă a GIP nu a fost încă demonstrată la om. Pe ficatul izolat, GIP crește concentrația glucozei în venele suprahepatice deasupra nivelului din vena portă, sugerînd că hormonul exercită un efect glucagon-like asupra ficatului, răspunzător de creșterea debitului glucozei hepatice (27).

S-a atribuit GIP-ului de asemenea o acțiune somatostatinitropă, infuzarea a 5 ng/ml de GIP pe stomacul izolat și perfuzat, determinînd creșterea imunoactivității somatostatine-like în lichidul de perfuzie efluent de 5 ori față de concentrația



perfuzatului inițial. Eliberarea somatostatinei poate fi blocată de către acetilcolină sau de către stimularea vagală.

Efectele metabolice ale GIP pot fi explicate prin acțiunea lipolitică a glucagonului, acționând ca un antagonist competitiv al acestuia și, într-o măsură mai mică, al secretinei. Pe lângă efectul antilipolitic, GIP blochează de asemenea creșterea cAMP indusă de glucagon sau de secretină. Pe culturile de preadipocite s-a demonstrat că GIP mărește producția de lipoproteinlipază.

Observația că nivelul plasmatic al GIP este mai mare la uremici a sugerat rolul rinichilor în inactivarea și eliminarea acestui hormon. În urină se regăsesc cantități infime de GIP, demonstrând că acesta este catabolizat aproape în exclusivitate la nivelul rinichiului.

## Polipeptidul pancreatic

Polipeptidul pancreatic uman, constituit din 36 reziduuri de aminoacizi, având greutate moleculară de aproximativ 4200, diferă de hormonii similari bovini, ovini și porcini doar prin 1—4 aminoacizi, în schimb, diferă de cel aviar prin 16 aminoacizi (26). Hormonul se găsește în celulele PP situate la periferia insulelor Langerhans, dar și diseminate în parenchimul exopancreatic. La fătul uman unii autori au descris numeroase celule PP în antru și duoden, dar mai ales în jejun, în timp ce la adult aceste celule se găsesc numai în pancreas.

Conținutul pancreatic în polipeptid pancreatic este variabil între 80 și 700 pmol/g greutate uscată, iar după pancreatectomie totală nivelul plasmatic al polipeptidului devine nedozabil, dovadă că pancreasul este sursa majoră, sau chiar unică, a

producerii lui. Nivelul bazal al polipeptidului pancreatic depinde liniar de vîrstă, crescînd cu aproximativ 7,1 pmol/ml pe decadă (3), ca urmare a hiperplaziei celulelor care produc hormonul; de asemenea nivelul bazal mediu este mai scăzut la femei decît la bărbați. Ingestia de diverse alimente, mai ales de proteine, declanșează descărcări rapide, bifazice, puternice de polipeptid pancreatic (fig. 161). Astfel după ingestia de proteine creșterile concentrației plasmatice ale polipeptidului pancreatic debutează la 3 minute după începerea alimentării și pot persista 8 ore și chiar mai mult, depinzînd de cantitatea de proteine ingerată. Lipidele și glucidele sînt stimulenți mai slabi decît proteinele.

Perfuzia i.v. de glucoză sau lipide nu provoacă descărcări de polipeptid pancreatic, iar perfuzia de aminoacizi produce doar creșteri mi-

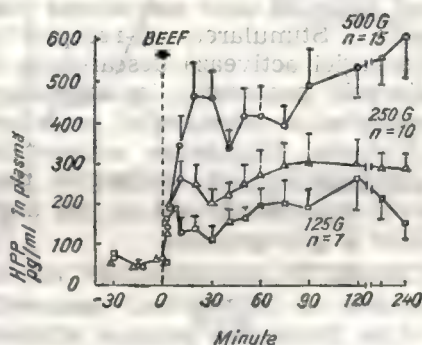


Fig. 161 — Efectul ingestiei unei fripturi asupra concentrației plasmatice a polipeptidului pancreatic uman (reprodusă după Floyd J. C., 1979).

nime. Aceste cercetări dovedesc că tractul digestiv deține un rol important în medierea efectului digestiei de alimente asupra descărcării de polipeptid pancreatic. Vagotomia tronculară este urmată de scăderea

nivelului polipeptidului pancreatic la 40% la 15 minute și la 65% la 30 minute comparativ cu martorii, dovadă că parte din stimulul pentru descărcarea polipeptidului indusă prin ingestia de alimente este mediată de stimularea vagală. Vagul este important în special pentru producerea fazei precoce a creșterii concentrației plasmatice a polipeptidului pancreatic (50). Distensia gastrică și stimulii alimentari activează ramura aferentă a descărcării reflexe de polipeptid pancreatic, ingestia de proteine determinând un răspuns secretor precoce mult mai intens decât distensia gastrică de către substanțe nenutritive, dar este evident că stimulii fiziologici includ atât distensia cât și stimularea chimică gastrică. Cât privește creșterea prelungită tardivă a concentrației polipeptidului pancreatic, dependența de integritatea vagală este mai puțin necesară, unii autori chiar o neagă, descărcarea polipeptidului fiind atribuită unor mecanisme non-vagale. Stimularea  $\beta$ -receptorilor adrenergici activează descărcările de polipeptid pancreatic, iar stimularea  $\alpha$ -receptorilor adrenergici are efecte inhibitoare. Modularea adrenergică a descărcărilor de polipeptid pancreatic este coordonată cu cea a insulinei și glucagonului.

Cercetările experimentale au demonstrat că polipeptidul pancreatic în doze fiziologice produce scăderea secreției bazale și stimulate de suc

produce aceleași efecte inhibitoare asupra secreției pancreatice (volum, conținut enzimatic și de bicarbonat), asupra eliminărilor de bilirubină și asupra nivelului plasmatic al motilinei. Din aceste date reiese că răspunsul secretor al polipeptidului pancreatic după ingestia de alimente are rolul de a modera rata și cantitatea de bilă și suc pancreatic care ajung în intestin, prin inhibarea fluxului hepatic de bilă și a producerii de suc pancreatic. Scăderea concentrației motilinei probabil că explică relaxarea colecistului și creșterea capacității de stocare a bilei, observate de asemenea după administrarea polipeptidului pancreatic (26).

## Motilina

Izolată din extractul de mucoasă jejunală de cîine, motilina este un polipeptid liniar, alcătuit din reziduurile a 22 aminoacizi, avînd greutate moleculară 2.700 (7). Spre deosebire de ceilalți hormoni digestivi, motilina nu se aseamănă din punct de vedere al structurii moleculare, nici cu familia secretinei și nici cu familia gastrinei (fig. 162).

Motilina umană nu a fost încă purificată, dar pe baza caracteristicilor imunologice apare chiar identică, cu cea de porc, fiind net diferită de cea de cîine și mai ales de cea a rozătoarelor. S-a decelat imunologic pre-

Phe-Val-Pro-Ile Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Glu-Glu-Lys-Glu-Arg-Asp-Lys-Gly-Gln

Fig. 162 — Structură motilinei.

pancreatic și a debitului de enzime și bicarbonat, precum și creșterea motilității intestinale. Administrat la om în doze de 150—400 pmol/l, similar cu cele care se descarcă postprandial, polipeptidul pancreatic

zența unei motiline cu greutate moleculară mai mare, care nu a fost încă purificată și nu se știe dacă este biologic activă. Este probabil că acest material reprezintă promotilina, din care este ulterior eliberată molecula activă.



La om, maimuță, ciine și porc prin metode imunocitochimice s-a demonstrat că celulele care elaborează motilina, majoritatea de tip enterocromafin, sînt aglomerate la nivelul mucoasei duodenului și seg-

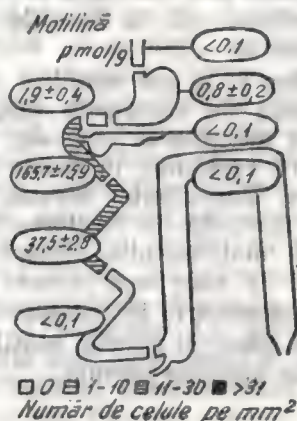


Fig. 163 — Distribuția motilinei în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

mentelor superioare ale jejunului (37) (fig. 163). Mai recent, celule cu motilină au fost descoperite și la nivelul mucoasei gastrice (18) și în submucoasa și tunica musculară a esofagului, stomacului, jejunoleonului, colonului și veziculei biliare. De asemenea imunoactivitate motilin-like a fost evidențiată în extractul de culturi de țesuturi (58). Neuronii cu motilină au fost descoperiți în sistemul nervos central, inclusiv la nivelul hipofizei, hipotalamusului, cerebelului, cortexului și corpului pineal (18).

Un prinz bogat în lipide produce descărcare de motilină, (fig. 164), iar ingestia de glucoză are efecte inverse, de aceea prinzurile complexe au un efect mai redus. Administrarea glucozei i.v. este urmată de inhibarea descărcării de motilină la fel ca după încărcarea orală, iar admi-

nistrarea i.v. de lipide produce creșterea motilinei, aceste date sugerînd că variațiile concentrației sanguine a unor substanțe nutritive ar putea, prin influențarea activității celulelor care secretă motilină, să regleze activitatea motorie și absorbția la nivelul tractului gastro-intestinal.

Motilina stimulează secreția gastrică de pepsină și secreția hidrobicarbonată și proteică a parcreasului și inhibează secreția pancreatică stimulată de secretină (10). Musculatura gastro-duodenală este deosebit de sensibilă la acțiunea motilinei, care declanșează contracții tonice, efectul stimulator al motilinei fiind de 50 de ori mai puternic decît

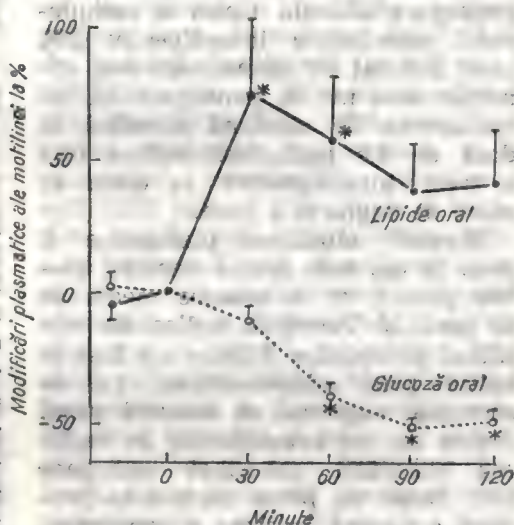


Fig. 164 — Modificările concentrației plasmatice a motilinei după ingestia a 120 ml cremă (linia întreagă) și după 250 ml glucoză 20% (linia punctată) (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

cel al acetilcolinei. Cele mai sensibile țesuturi la motilină sînt antrul gastric, duodenum și colonul, în timp ce alți mușchi netezi (uter, căi biliare) sînt neresponsivi. Acțiunea musculară a motilinei nu este me-

diată pe cale nervoasă, întrucît blocarea ganglionilor cu hexametoniu, blocarea conducerii axonale cu tetradotoxină sau acţiunea antimuscarinică a atropinei nu împiedică acţiunea motilinei. Motilina declanşează contracţiile prin stimularea receptorilor din interiorul sau de pe suprafaţa celulelor musculare, probabil, intervenind direct în iniţierea transportului de  $\text{Ca}^{2+}$  în celulele musculare. Alţi autori au arătat însă că atropina poate reduce sensibilitatea tunicii musculare gastro-intestinale la motilină, sugerînd că alte influenţe, ca de exemplu inervaţia colinergică, pot modifica efectul motilinei.

S-a arătat că motilina produce o propagare aborală tipică a complexului mioelectric interdigestiv (20), efect inhibat de alimentaţie sau administrarea i.v. de pentagastrină. Introducerea de motilină sintetică în doză de 6,6  $\mu\text{g/kg/oră}$  induce faza a treia interdigestivă la ciine în stare de veghe şi à jeun.

Nivelul motilinei plasmatice à jeun la om este foarte variabil (4—350 pmol/l, cu o valoare medie de 60 pmol/l). Variaţiile ciclice ale motilinei plasmatice à jeun au fost abolite prin administrarea i.v. de atropină, sugerînd că tonusul vagal deţine un rol semnificativ în reglarea eliberării motilinei endogene (18). După un prînz normal se produce o uşoară creştere a concentraţiei motilinei, care ajunge la nivelul maxim după aproximativ 30 minute şi apoi revine la nivelul bazal. Creşterea acesteia coincide cu faza a treia interdigestivă a complexului mioelectric (18). De asemenea, nivelul crescut al motilinei plasmatice corespunde activităţii contractile a stomacului şi intestinului subţire. Observaţiile de mai sus conferă motilinei rolul de hormon reglator al

activităţii motorii intestinale şi gastrice în faza interdigestivă. Nivelul plasmatic al motilinei este mult mai ridicat decît al celorlalţi hormoni intestinali, dar este şi cel mai variabil şi de aceea este probabil că hormonul intervine în reglarea tractului intestinal atît în inaniţie cît şi postprandial.

La ciine şi la om motilina produce o undă de contracţie răspunzătoare de menţinerea tractului intestinal fără reziduuri în fazele interdigestive. Importanţa acestei funcţii este ilustrată de creşterea bacteriană şi malabsorbţia observate la pacienţii la care este absent complexul mioelectric interdigestiv. Dar la aceşti pacienţi nivelul motilinei a fost găsit aproape normal.

## Bombesina

Bombesina este un tetradecapeptid izolat din pielea broaştei *Bombina bombina*. Peptide cu structură asemănătoare bombesinei au fost izolate şi din pielea altor amfibieni şi a nume alitesina, un tetradecapeptid, de la *Alytes obstetricans*, litorina, un octapeptid, de la *Litoria aurea* şi alţii din pielea diverselor specii de *Rana* (54).

În afara bombesinei şi a substanţelor înrudite cu ea, din pielea de amfiban s-au obţinut o serie de peptide biologic active, multe din ele (ceruleina, fisalemina etc.) avînd asemănări cu hormoni prezenţi în nervii şi celulele endocrine ale mamiferelor (CCK, substanţa P etc.). De aceea s-a presupus că substanţe bombesin-like se găsesc şi la mamifere. Recent s-au publicat o serie de cercetări asupra prezenţei imuno-reactivităţii bombesin-like în extractele de intestin şi creier de la



mamifere și în plămînul de făt uman.

Cercetări efectuate cu extracte din diverse organe de șobolani în soluții de acid acetic-acetonă au decelat prezența imunoreactivității bombesin-like mult mai mari în intestin (18—98 pmol/g țesut), decât în creierul total (6 pmol/g), cu diferențe foarte mari între diverse zone ale creierului, hipotalamusul conținând 29 pmol/g, cortexul și mezencefalul 3 pmol/g, cerebelul și bulbul concentrații nedozabile. Ficatul, splina, rinichii, pancreasul, mușchiul scheletic și plămînul conțineau mai puțin de 1 pmol/g. La ciine s-au găsit concentrații de 2—3 pmol/g în ficat, splină și pancreas. La șobolani de 1—2 zile s-au găsit cantități moderate de peptide bombesin-like în extractele din fornixul gastric și cantități nedozabile în alte regiuni ale tractului gastro-intestinal și în creier, iar după 8—16 zile de viață concentrațiile în antrul gastric, intestinul subțire și gros erau apropiate de cele ale adultului, în timp ce concentrațiile în creier au crescut mai lent, atingându-le pe cele de la adulți doar după 26 de zile (54).

Material bombesin-like la mamifere se găsește predominant în extractele de strat muscular din stomac și intestin subțire, în partea distală a intestinului subțire stratul muscular conținând cantități de 7 ori mai mari decât mucoasa. Celulele endocrine se găsesc însă numai în mucoasă, de aceea o mare parte din imunoreactivitatea bombesin-like este localizată în alte structuri și în special în fibrele nervoase din plexul Auerbach (54).

Fracționarea extractelor de țesuturi prin filtrare în gel sau prin cromatografie a arătat că materialul bombesin-like este constituit din două fracțiuni. Prin purificări ulterio-

oare s-a obținut un preparat care perfuzat la șobolani în cantități de 2,5—10 pmoli a produs o creștere semnificativă a concentrației gastrinei serice — una dintre cele mai tipice acțiuni ale bombesinei. La oameni după un prinz bogat în proteine s-a putut demonstra creșterea concentrației plasmatice a bombesinei. Deoarece cantități foarte mici de peptide bombesin-like (25 pmoli/l) pot stimula descărcarea de gastrină, este de presupus că aceste peptide nu intervin în controlul hormonal al descărcării de gastrină, dar nu este exclusă participarea printr-un mecanism paracrin sau ca neuromediator.

Perfuzia i.v. a bombesinei produce la mamifere multiple acțiuni printre care: stimularea descărcării de gastrină (indiferent de pH) și a secreției acide a stomacului direct sau gastrinomediata, stimularea secreției enzimelor pancreatice și a contracției colecistului, stimularea activității motorii intestinale și bronșice, antidiureză, hipertensiune arterială sistemică prin stimularea sistemului renină-angiotensină, activarea eliberării de eritropoietină, insulină, glucagon și peptid pancreatic prin efect colinergic (40). Administrarea intracisternală la șobolani scade temperatura corpului și provoacă hiperglicemie mediata prin stimulare centrală, care provoacă descărcare de catecolamine suprarenaliene. Bombesina intervine de asemenea în descărcarea de hormon de creștere și prolactină din adenohipofiză și exercită un efect analgezic similar celui al endorfinelor (42).

Bombesina stimulează de asemenea secreția de CCK, în schimb, inhibează secreția de VIP. Infuzia de bombesină la om inhibează activitatea întregului tract gastro-intestinal, cu excepția antrului și a regiunii



ileocecale care se contractă. Efectul este probabil indirect, deoarece *in vitro* bombesina contractă mușchiul neted intestinal (31).

## Somatostatina

Somatostatina, extrasă inițial din hipotalamus, se știa că inhibează eliberarea hormonului de creștere de la nivelul adenohipofizei. Principiul activ s-a demonstrat că este un tetradecapeptid ciclic, având secvența de aminoacizi 10—13 comună cu secretina și glucagonul, care a fost rind pe rind denumit factorul inhibitor al eliberării somatotrofinei, hormonul care inhibează eliberarea hormonului de creștere sau somatostatina (39).

Imunoreactivitatea de tip somatostatinic a fost găsită la nivelul hipotalamusului, în special în eminența mediană, dar și în numeroase sedii extrahipotalamice ca: aria preoptică, sistemul limbic, organul periventricular, trunchiul cerebral, cortexul cerebral, epifiză și neurohipofiză. În măduvă se găsește în substanța gelatinoasă a cornului dorsal, în ganglionii spinali și în sistemul nervos autonom visceral (ganglioni simpatici adrenergici și în nervii vagi), precum și în celulele endocrine din tractul digestiv, de la nivelul esofagului până la nivelul colonului și rectului. Cantități mari de somatostatina au fost detectate în antru, duoden și pancreas și cantități mai reduse în celelalte zone ale tractului gastro-intestinal (39, 40). Cele mai numeroase fibre nervoase conținătoare de somatostatina sînt prezente în plexul mienteric Auerbach, în strînsă relație cu celulele ganglionare, în plexul submucos și la baza criptelor Lieberkühn. Somatostatina neurală ar explica efectele inhibi-

toare ale vagului asupra secreției gastrice. De asemenea somatostatina interferează cu procesul neurotransmiterii în plexul mienteric, modulînd transmiterea colinergică, adrenergică și peptidergică.

Celula de origine a somatostatinei ar fi celula D (40), răspîdită la nivelul întregii mucoase, începînd cu regiunea fundică a stomacului și terminînd cu colonul, dar aglomerarea cea mai mare este prezentă la nivelul stomacului și duodenului. Celula D reprezintă una din cele 4 tipuri celulare principale ale insulelor Langerhans, alături de celula  $\alpha$ , celula  $\beta$  și celula PP. În glandele antrale celula D este localizată în treimea inferioară a acestora, lipită de membrana bazală. În citoplasma celulei D se recunosc corpi celulari piramidali și în formă de pară. Celula D emite prelungiri citoplasmatiche lungi, care se însinuează de-a lungul membranei bazale, la polul bazal al celulelor din vecinătate. Celula D este o celulă mare, cu diametrul 260—370 nm, conținînd granule secretorii slab osmiofile și un material omogen fin, înconjurat de prelungiri membranare.

Administrarea intragastrică de glucoză, grăsimi, proteine și acid clorhidric determină creșterea semnificativă a imunoreactivității somatostatice în singele din venele eferente ale stomacului și pancreasului, precum și din vena cavă inferioară (39). Mecanismul eliberării somatostatinei din pancreas a fost studiat pe preparate de pancreas izolat. Aceste cercetări au demonstrat că somatostatina pancreatică este eliberată ca răspuns la acțiunea substanțelor insulinotrope de tipul glucozei, glucagonului, colecistokininei, tolbutamidei, aminoacizilor și acidului  $\alpha$ -cetoizocaproic. Această observație sugerează corelații pozitive între



funcția secretorie a celulelor  $\beta$  și aceea a celulelor D. Dar există și disocieri între eliberarea insulinei și a somatostatinei, de exemplu D-gliceraldehida stimulează eliberarea insulinei, dar abolește eliberarea somatostatinei. Există probabil interacțiuni intrainsulare între celulele  $\beta$  și celulele D, în urma cărora somatostatina endogenă ar inhiba eliberarea insulinei, iar hiperfuncția celulelor  $\beta$  ar diminua eliberarea somatostatinei (47). Întrucât eliberarea somatostatinei din insulele pancreatice stimulată de glucoză ar fi inhibată de epinefrină și acetilcolină, s-a conchis că eliberarea somatostatinei este controlată pe cale vagală și adrenergică (46).

Pe ficatul de șobolan perfuzat s-a demonstrat că eliberarea de glucoză indusă de glucagon este inhibată de perfuzia simultană de somatostatină, fără inhibiția concomitentă a efluxului de cAMP. Această constatare sugerează un efect direct asupra ficatului, distal de efectul cAMP, deoarece somatostatina inhibează eliberarea de glucoză din ficat indusă de cAMP (39).

Eliberarea somatostatinei de la nivelul stomacului și intestinului este controlată de pH-ul intraluminal, de bulbogastronă și de peptidul inhibitor gastric. Acidifierea bulbului duodenal, precum și stimularea secreției gastrice favorizează eliberarea somatostatinei din regiunea fundică a stomacului (49). Interrelațiile dintre somatostatină, pe de o parte, și bulbogastronă și peptidul inhibitor gastric, pe de altă parte, sînt ipotetice.

În sânge somatostatina este legată de o proteină-căraș cu greutate moleculară mare, legătura fiind între partea N-terminală a somatostatinei și proteină. La șobolan concentrațiile plasmatice ale somatostatinei

variază foarte mult în aortă și în diversele segmente ale sistemului venos, fiind însă foarte ridicate în sistemul port gastro-intestinal și prezentînd un gradient foarte negativ transhepatic și un gradient pozitiv între aortă și vena portă.

Conținutul intestinal și pancreatic, precum și concentrația în singele portal ale somatostatinei cresc rapid posprandial și ajung la niveluri minime după 15 ore de inaniție, ca după 72 ore de inaniție să crească iar conținutul pancreatic și intestinal, în timp ce concentrația în singele portal se menține scăzută. În schimb, conținutul singelui portal crește după glucoză și lipide.

Somatostatina, pe lângă efectele sale inhibitoare asupra descărcării somatotropinei bazale și stimulate, mai exercită acțiuni inhibitoare intense asupra hormonului foliculostimulant (FSH), asupra hormonului tirostimulant (TSH), precum și asupra țintelor extrapituitare neurocrine și neendocrine. Somatostatina deprimă nivelul plasmatic aproape al tuturor hormonilor digestivi, iar la nivelul musculaturii netede inhibează neurotransmiterea adrenergică și colinergică. Asupra aparatului digestiv, acționează nu numai prin intermediul sistemului de reglare al organelor digestive, ci inhibează energic secrețiile gastrică și pancreatică și interferează cu motilitatea și irigația sanguină a intestinului.

Administrarea i.v. a somatostatinei inhibează aproape complet secreția bazală clorhidropeptică (fig. 165) și de factor intrinsec a stomacului, inhibiția secreției bazale fiind mai evidentă în gastrinom. De asemenea somatostatina deprimă puternic secreția gastrică clorhidropeptică și de factor intrinsec, stimulată de agenți variați, răspunsul la histamină fiind mai puțin deprimat comparativ cu cel al altor stimuli (tabe-

lul XXVI). Diferențele aparente în gradul de inhibiție prin somatostatina a debitului acid stimulat de pentagastrină sau de histamină, ar putea fi explicate prin dozele diferite de somatostatina și/sau de sti-

cale umorală, cât și pe cea stimulată pe cale nervoasă (tabelul XXVII). Gradul inhibiției variază în limite largi în funcție de animalul de experiență și de natura stimulentei. La șoareci reducerea secreției enzi-

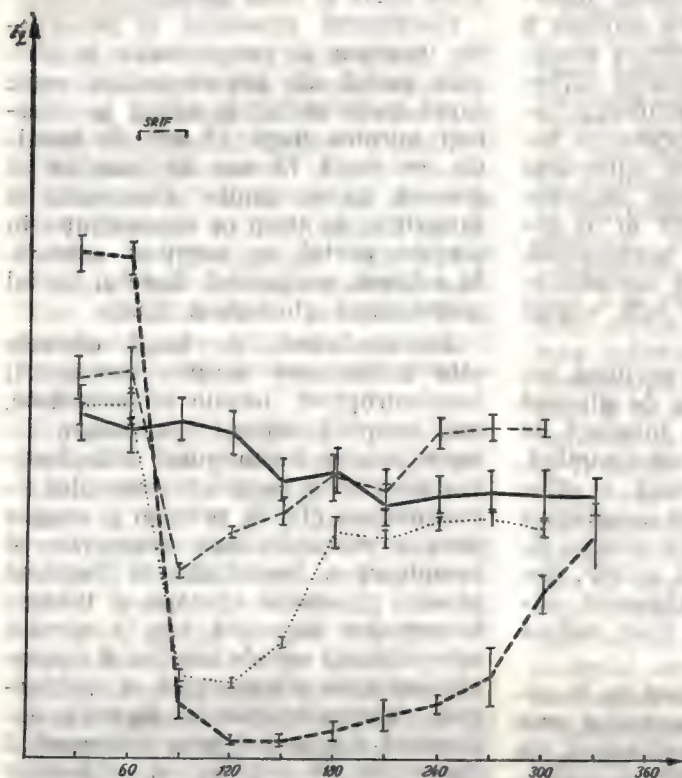


Fig. 165 — Acțiunea somatostatinei administrată i.v. (25, 50, și 100  $\mu\text{g/kg}$  corp) asupra secreției gastrice acide

mulant utilizate. Observația că secreția acidă stimulată de o doză redusă de pentagastrină este inhibată mai puternic decât secreția acidă stimulată de o doză mare de pentagastrină, sugerează o kinetică competitivă. Inhibarea somatostatinică a secreției gastrice este independentă de integritatea vagală, fluxul sanguin al mucoasei și nivelul gastrinemiei.

Debitul secreției pancreatice de apă, bicarbonat și enzime este intens inhibat de administrarea i.v. de somatostatina, care afectează atât secreția exopancreatică stimulată pe

matice stimulate survine numai ca răspuns la o perfuzie prelungită de somatostatina, în timp ce injectarea în bolus stimulează chiar debitul de amilază. Această observație ar putea fi explicată prin structura asemănătoare dintre somatostatina și secretina, somatostatina administrată în bolus putând acționa ca un agonist al secretinei, ocupând locurile de fixare ale acesteia. Cu toate acestea, administrată împreună cu secretina, somatostatina inhibează efectele secretinei.



## ACȚIUNEA SOMATOSTATINEI ASUPRA SECREȚIEI GASTRICE

	Doză de stimulare	Specie	Inhibiția %		Doză de Somatostatina	Autori
			CIH	Pepsina		
Penta-gastrină	2 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	69—96		100—400 $\mu\text{g/h}$	Arnold și al. 1975
	1 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	80	75	330 $\mu\text{g/h}$	Raptis și al. 1975
	1,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	69—87	72—84	5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Phillip „ 1977
	2 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	81		300 $\mu\text{g/h}$	Classen „ 1977
	0,1 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	94	85	600 $\mu\text{g/h}$	Vatn „ 1977
	0,02 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	82		50 $\mu\text{g/h}$	Schrumpf „ 1978
	2,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	om	21		50 $\mu\text{g/h}$	Schrumpf „ 1978
	1 $\mu\text{g/Kg/h}$	ciine	97		20 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1975
	4 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	50	80	2,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Phillip „ 1977
	60 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	60		10 $\mu\text{g/Kg/h}$	Hummelt „ 1977
	1 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	94	76	16 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1978
	6 $\mu\text{g/Kg/h}$	pisică	80	88	600 $\mu\text{g/Kg/h}$	Gomez-Pan „ 1975
	8 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	60	60	4 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1977
Histamină	16 mg betazol	om	14—77		150—500 $\mu\text{g/h}$	Lankisch „ 1975
	0,2 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	89		300 $\mu\text{g/h}$	Classen „ 1975
	30 $\mu\text{g/Kg/h}$	ciine	71		20 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1975
	80 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	0		2,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1976a
	20 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	60	40	2,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1976a
	30 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	63	57	16 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1978
	160 $\mu\text{g/Kg/h}$	pisică	0		2 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1977
	320 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	20		66 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1977
Insulină	0,15 U/Kg	om			600 $\mu\text{g/h}$	Schrumpf „ 1976
	0,2 U/Kg	ciine	87		20 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1975
	0,2 U/Kg	„	85	72	8 $\mu\text{g/Kg/h}$	Barros D'Sa „ 1978
Urecolină	100 $\mu\text{g/Kg/h}$	„	75	80	2,5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Konturek „ 1976a
Carbacol	3 $\mu\text{g}$	„	100		10 $\mu\text{g/Kg/h}$	Hummelt „ 1977
Prinz	Peptonă pH 5,5	om	75—96		5 $\mu\text{g/Kg/h}$	Phillip 1977

Debitele de proteine și enzime ale secreției exopancreatice, ca răspuns la stimularea cu colecistokinină, colecistokinină-octa-peptid și ceruleină, sînt semnificativ inhibitate de somatostatina. La ciine această inhibiție pare să depindă de doza de stimulent administrată (tabelul XXVII). Mecanismele acțiunii inhibitoare a somatostatinei asupra secreției gastrice și exopancreatice sînt necunoscute, dar hormonul pare să acționeze direct asupra celulelor parietale și principale gastrice, precum și asupra celulelor acinoase și canalelor ale pancreasului.

Somatostatina inhibează în grade diferite eliberarea tuturor hormonilor digestivi. Pentru gastrina antrală gradul de inhibiție depinde de activitatea funcțională a celulelor endocrine. La individul normal nivelul bazal al gastrinei serice este redus cu 35—40%, iar la bolnavii cu anemie pernicioasă cu 50—70% (53). Gastrina, stimulată de prinzul de probă sau de insulină, consecutiv perfuziei de somatostatina scade aproape la nivelul bazal, corespunzînd unei inhibiții de 90—100% (47). Eliberarea exagerată de gastrină din gastrinoame ca răspuns la secretină,

## ACȚIUNEA SOMATOSTATINEI ASUPRA SECREȚIEI PANCREATICE

	Doză de stimulare	Specie	Inhibiție la %			Enzime	Doză de somatostatină	Autori
			Vol.	Bicarb.	Prot.			
Secretină	0,33 CU/Kg	om	43	29		44 (amilază) 73 (tripsină) 300	200 µg/h	Creutzfeldt, Lankisch (1975)
	0,33 CU/Kg	om	0	0			300 µg/h	Dollinger, Raptis, Pfeiffer (1976)
	0,06 CU/Kg	om	67				5 µg/Kg/h	Domschke și al. (1977)
	2 CU/Kg/h	cîine			0		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
	0,5-1 CU/Kg/h	"			90		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
	2-4 CU/Kg/h	"					2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
HCl	0,8 CU/100 g/h	șoarece	0	0			100 µg/h	Fölisch, Lankisch, Creutzfeldt (1978)
	?	pisică				35 (amilază)	40 µg/Kg/h	Albinus și al. (1976)
	40 ml	om	70	75			500 µg/h	Hassen, Myren (1977)
	19,2 mmol/h	cîine	67	72	64		400 µg/h	Boden, Sivitz, Owen (1975)
	8 mmol/h	"		90	90		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
			61					
CCK-PZ	0,33 IU/Kg	om				58 (amilază) 91 (tripsină)	200 µg/h	Creutzfeldt și al. (1975)
	0,33 IU/Kg	"				65 (amilază)	300 µg/h	Dollinger, Raptis, Pfeiffer (1976)
	75 IU + 75 CU Secretină	"	60	75		90 (tripsină) 78 (amilază)	200 µg/h	Regal și al. (1977)
	3 IU/400 g/h	șoarece	45			79 (tripsină) 84 (amilază) 80 (tripsină)	100 µg/h	Fölisch, Lankisch, Creutzfeldt (1978)
Octapeptid	0,5 µg/Kg/h	cîine		0	0		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
	60 ng/h	"	0		70		100 µg/h	Miller și al. (1979)
	37,5 și 75 ng/Kg/h	cîine	0	0	70		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
Ceruleiră	150 și 300 ng/Kg/h	cîine			0		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
Carbacol	250	om	84	60			200 µg/ml	Lankisch, Arnold, Creutzfeldt (1975)
	10 mol/l	pisică				78 (amilază) 98 (tripsină) 20 (amilază)		Albinus și al. (1976)
Proteină								Lankisch, Arnold, Creutzfeldt (1975)
		cîine	90	90	83		5 µg/Kg/h	Albinus și al. (1976)
	Extract de ficat Prinz proteic	cîine	98		90		100 µg/h	Konturek și al. (1976 b) Wison, Boden, Jacoby (1976)



glucagon, calciu și teofilină este de asemenea suprimată de somatostatina. Studii cromatografice au demonstrat că somatostatina inhibează toate tipurile de gastrină (fig. 166).

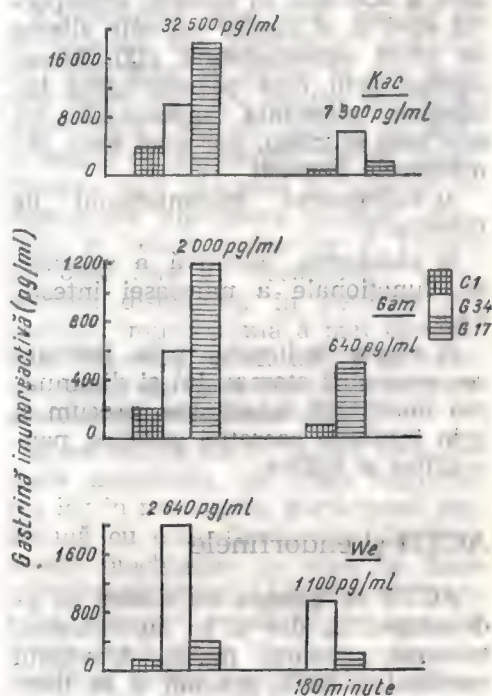


Fig. 166 — Somatostatina inhibează toate tipurile de gastrină.

Somatostatina este la om un puternic inhibitor al secreției de insulină bazală și stimulată de glucoză, glucagon, arginină sau tolbutamidă, precum și al secreției de glucagon bazală sau stimulată de arginină. Pe pancreasul izolat, somatostatina inhibează de asemenea eliberarea ambilor hormoni, dar mai ales pe cea a glucagonului. Adăugarea ionilor de calciu suprimă acțiunea inhibitoare a somatostatinei, atât asupra insulinei cit și asupra glucagonului. Întrucât somatostatina determină scăderea importantă a fixării calciului pe insulele izolate în prezența glu-

cozei, s-a conchis că hormonul acționează asupra pancreasului exocrin prin blocarea fixării calciului (4). Cercetările efectuate pe culturi de celule insulare nu au reușit însă să confirme această ipoteză (56). În diabetul insulinodependent administrarea de somatostatina ameliorează nivelul glicemiei bazale și postprandiale și chiar previne decompensarea cetoacidotică, aceste efecte fiind mediate prin suprimarea glucagonului circulant.

Somatostatina influențează mai ales presiunea sfincterului esofagian inferior, evacuarea stomacului, activitatea mioelectrică a colonului și contracția veziculei biliare. Cercetările cu privire la efectele somatostatinei asupra sfincterului esofagian inferior sînt contradictorii. Există acorduri numai în ceea ce privește observația că somatostatina nu influențează tonusul bazal al acestuia, deși rezultatul cercetărilor referitoare la acțiunea somatostatinei asupra presiunii sfincterului esofagian inferior stimulat de pentagastrină sau gastrină-1 sînt contradictorii. Creșterea tonusului sfincterului, ca răspuns la administrarea de alcaline sau glicină, este complet abolită de somatostatina, sugerînd suprimarea căii hormonale care mediază creșterea tonusului sfincterian, dar nu o acțiune inhibitoare directă asupra organului țintă (15).

Inhibiția evacuării stomacului prin administrarea de somatostatina exogenă a fost atribuită următoarelor mecanisme:

- suprimarea eliberării de motilină,
- reducerea creșterilor ritmice de presiune ca răspuns la distensia stomacului,
- diminuarea presiunii intraduodenale, cu creșterea simultană a presiunii zonei pilorice,

d) scăderea gradientului de presiune antroduodenală,

e) scăderea tonicității și contractilității antrale, posibil datorită inhibiției selective a activității motorii spontane a musculaturii antrale.

În contrast cu datele menționate, s-a observat o creștere a evacuării stomacului sub influența somatostatinei după un prinz cu glucoză, care în condiții normale întârzie evacuarea stomacului.

Somatostatina influențează motilitatea intestinală în sensul dublării frecvenței complexelor mioelectrice interdigestive. Inhibarea motilității postprandiale ar putea fi rezultatul suprimării hormonilor digestivi care inițiază și mențin această motilitate.

Există de asemenea lucrări pertinente care demonstrează acțiunea inhibitoare a somatostatinei asupra contracției veziculei biliare (21) și asupra relaxării joncțiunii coledocoduodenale.

Somatostatina deprimă fluxul sanguin mezenteric și scade rezistența vasculară (33). Aceste observații ar putea explica efectul favorabil al somatostatinei în controlul hemoragiilor digestive severe.

Fixarea de către nucleu a timidinei tritiate și diviziunea celulelor progenitorii din regiunea fundică și antrală a stomacului sînt semnificativ reduse de către somatostatina. De asemenea, sinteza ADN-ului la nivelul celulelor fundice și antrale, ca răspuns la stimularea gastrinică, este deprimată de către somatostatina. Aceste observații sugerează că somatostatina antagonizează efectele trofice ale gastrinei asupra mucoasei gastrice. Asemenea efecte nu au putut fi stabilite și în ceea ce privește acțiunea trofică a gastrinei asupra celulelor intestinale.

Absorbția intestinală a glucozei, xilozei, galactozei, lactozei, trigliceridelor, calciului și aminoacizilor,

este inhibată cînd acești constituenți sînt administrați simultan cu somatostatina (41). Reducerea absorbției glucozei se datorează în principal deprimării vitezei maxime de transport a acesteia. În schimb, transportul apei și al ionilor nu este alterat de către somatostatina (22). Mecanismul prin care somatostatina inhibează absorbția intestinală nu este încă elucidat, dar s-au emis următoarele ipoteze:

a) suprimarea mecanismului de transport;

b) reducerea selectivă a suprafeței funcționale a mucoasei intestinale;

c) efecte indirecte, prin întârzierea evacuării stomacului și diminuarea motilității intestinale, precum și prin inhibiția secreției gastrice, pancreatice și biliare.

## ACTH și endorfinele

ACTH se găsește nu numai în adenohipofiză, dar și în hipotalamus, talamus, sistemul limbic, trunchiul cerebral și bulb, precum și în tractul digestiv în celulele endocrine din pancreas, stomac și duoden. ACTH se găsește împreună cu  $\beta$ -lipotrofina ( $\beta$ -LPH), dovadă a unui precursor comun și prezintă asemănări structurale cu aceasta, avînd un heptapeptid identic (42).

ACTH și fragmentele sale exercită la nivelul creierului și intestinului, efecte similare cu cele ale opiuului, efecte antagonizate de naloxonă, analog chimic al morfinei care acționează competitiv, blocînd receptorii morfinici de pe membrana celulelor nervoase. În cursul cercetărilor asupra opiaceelor endogene, au fost descoperite endorfinele, un grup mare de peptide, a căror denumire derivă din ENDOgenous moRPHINE (40). Din acest grup cele mai cunos-



cute sint encefalinele — două peptide care diferă între ele doar printr-un aminoacid din capătul C-terminal: metioninencefalina (tyr-gly-gly-phe-met) și leucinencefalina (tyr, gly, gly, phe-leu).

Encefalinele, deși este posibil să se formeze din precursori endorfini mai mari, se găsesc în alți neuroni decât cei care conțin ACTH/ $\beta$ -endorfină/ $\beta$ -LPH, în special în ariile legate de nocicepție, iar în tubul digestiv sint prezente în special în segmentele superioare (stomac, duoden), în celule endocrine și fibrele nervoase fine și pericarionii unor neuroni diseminați în peretele intestinal. Imunochimia a mai demonstrat prezența encefalinelor în colecist, pancreas și în fibrele și celulele medulosuprarenaliene (48).

Encefalinele au o funcție modulatorie neuronală, pe lângă implicarea lor în nocicepție, participând împreună cu endorfinele mari la procesele biochimice ce stau la baza comportamentului. La nivelul tractului digestiv encefalinele exercită efecte inhibitoare similare celor ale morfinei, reduc motilitatea și secreția intestinală, diminuează tonusul colecistului, contractă sfincterul Oddi, inhibează secreția pancreatică enzimatică și de bicarbonat după stimularea endo- sau exogenă. Aceste efecte sint mediate de nervi intrinseci, de o acțiune paracrină asupra altor celule, de un efect direct asupra mușchiului neted, sau poate se realizează prin asocierea tuturor acestor mecanisme.

## Glucagonul intestinal

Metoda radioimunologică descrisă pentru evidențierea glucagonului este nespecifică, întrucât anticorpii pentru glucagon reacționează și cu extracte din alte organe. Componen-

tele extractelor de intestin care reacționează cu anticorpii antiglucagon sint cunoscute sub numele de glucagon intestinal, enteroglucagon sau imunoreactanți glucagon-like.

Anticorpii, care reacționează atât cu glucagonul cât și cu imunoreactanții glucagon-like, sint îndreptați către secvența  $\text{NH}_2$ -terminală și către segmentul central al moleculei de glucagon și sint deci nespecifici, iar anticorpii care reacționează numai cu glucagonul sint îndreptați către secvența  $\text{COOH}$  terminală a moleculei de glucagon și sint pancreatice specifice. Locusul antigenic  $\text{COOH}$ -terminal al glucagonului este alcătuit din secvența 24—29 a acestuia, iar locusul antigenic  $\text{NH}_2$ -terminal corespunde segmentului de glucagon 9—23.

Prezența imunoreactanților glucagon-like în extractele de intestin a fost comunicată pentru prima dată de către Unger și colab. (52). Acești imunoreactanți sint localizați în celulele L din mucoasa intestinală, care au cea mai mare densitate în segmentele distale ale ileonului și în colon.

Filtrarea pe gel a demonstrat prezența a doi reactanți: cu greutate moleculară 7 000 și, respectiv, 3 000. Componentul esențial al acestor imunoreactanți a fost purificat ulterior, demonstrându-se că este alcătuit din 100 de aminoacizi, are greutate moleculară 11 650 și punctul izoelectric la 6,8—6,9. Glucagonul intestinal purificat, cunoscut sub numele de glicentină, are o compoziție secvențială aproape identică cu aceea a glucagonului. Celulele pancreatice A conțin o imunoreactivitate de tip glicentin-like, localizată în granulele secretoare, observație care sugerează posibilitatea ca ambii hormoni să aibă un precursor biosintetic comun. În această eventualitate producția de secreție ai celule-



lor A și L ar fi rezultatul unei modificări postsintetice a precursorului comun.

Nivelurile plasmatiche a jeun ale imunoreactivității glucagon-like totale și glucagon-like intestinale la subiectul normal variază între 30 și 433 pm Eq/l (105—1 555 pm Eq/ml). După un prînz cu glucoză sau după un prînz mixt, imunoreactivitatea glucagon-like totală și glucagon-like intestinală crește de 2,3 ori, concentrația maximă fiind atinsă la 45—60 minute după prînzul cu glucoză și la 3 ore după prînzul mixt. Creșterile au fost mai mari la diabetici și la bolnavii cu sindrom de malabsorbție, la care ajung la nivelul ileonului distal cantități mari de alimente neabsorbite. Creșterea imunoreactivității glucagon-like în plasmă după ingestia de alimente se face în principal pe seama unui hormon intestinal cu greutate moleculară de aproximativ 10 000. Rezultă că fracțiunea imunoreactivă glucagon-like intestinală eliberată are același diametru cu glicentina. La șoarece, perfuzia intestinală eliberează un amestec de imunoreactanți glucagon-like intestinali, avînd dimensiuni și caracteristici imunochimice diferite. Este posibil ca intestinul să elibereze o largă varietate de imunoreactanți glucagon-like intestinali și numai aceia cu greutate moleculară în jur de 10 000 să traverseze ficatul. Intestinul de șoarece prezintă un model secretor diferit de al cîinelui și al omului.

În extractele intestinale s-au identificat numeroși componenți ai imunoreactanților glucagon-like intestinali, care se consideră că derivă în timpul extracției din două forme principale: una cu greutate moleculară 10 000, care corespunde vîrfului 1 Unger, alta cu greutate moleculară în jur de 4 000, care corespunde vîrfului 2 Unger. A doua for-

mă se găsește în cantități mai mici decît componentul cu greutate moleculară de 10 000. Formei cu greutate moleculară 10 000 nu i s-au putut demonstra efecte clare *in vitro*. S-a arătat că glucagonul intestinal de rață de aceste dimensiuni, parțial purificat, inhibează lipoliza indusă de glucagon, observație neconfirmată cu glicentina. Glicentina nu deplasează glucagonul de pe membrana hepatocitară și nu stimulează adenilatciclaza.

Incubarea hepatocitelor de șoarece cu glicentina produce eliberarea glucozei pe care o conțin și creșterea tranzitorie a peptidului în mediul de cultură. Această observație demonstrează că glicentina poate fi convertită într-un peptid cu proprietăți biologice și imunologice glucagon-like.

Injectiile repetate de glicentina la șoarece au determinat creșterea conținutului pancreatic în somatostatina (57).

Numeroase efecte biologice glucagon-like au fost atribuite imunoreactanților glucagon-like intestinali, parțial purificați, cu greutate moleculară în jur de 4 000, printre care: efectul de eliberare a insulinei (51), de fixare pe receptorii glucagonici ai membranei hepatocitare și de activare a adenilatciclazei de pe membrana hepatocitului (2).

Hormonul cu greutate moleculară 4 000 se fixează *in vivo* pe receptorii glucagonici și manifestă efecte biologice glucagon-like asupra ficatului. Forma mare a hormonului, care nu se fixează pe receptorii glucagonici și care ar putea fi lipsită de efecte glucagonice, se fixează pe receptorii specifici de tip glucagon intestinal și astfel își exercită efectele asupra țesuturilor țintă. Funcțiile glucagonului intestinal nu sînt elucidate. Localizarea celulelor L în ileonul distal și creșterea eliberării glu-



tagonului intestinal, ca răspuns la prezența unor cantități anormale de alimente nedigerate în contact cu celulele L, susțin ideea că glucagonul intestinal face parte din sistemul de feedback, care controlează funcția segmentelor digestive superioare. Observația că glicentina poate să crească conținutul pancreatic în somatostatina și că tumorile renale secretante de enteroglucagon se asociază cu stază intestinală și hiper-

trofia mucoasei jejuno-ileale (5), sugerează că glucagonul intestinal ar putea să controleze funcțiile intestinelor și să exercite efecte trofice asupra acestuia. Dar materialul extras din tumori, deși reacționa cu antiserurile antiglucagonice nespecifice și cromatografic era similar cu fracțiunea cu greutate moleculară mare a glucagonului intestinal, s-a arătat că nu era identic chimic cu materialul intestinal.

### Bibliografie selectivă

1. ARNOLD R., LANKIRCH P. G. — *Clinics in Gastroent.*, 1980, 9, 733.
2. BATAILLE D., FREYCHET P., ROSSELIN G. — *Endocrinology*, 1974, 95, 713.
3. BERGER D., CROWTHER R., FLOYD J. C., PEK S., FAJANS S. S. — *J. clin. Endocr.*, 1978, 47, 6, 1183.
4. BHATHENA S. J., PERRINO P. V., VAILES N. K. — *Diabetes*, 1976, 25, 1031.
5. BLOOM S. R. — *Gut*, 1972, 13, 520.
6. BLOOM S. R., POLAK JULIA. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 401.
7. BROWN J. C., COOK M. A., DRYBURGH J. R. — *Canad. J. Biochem.*, 1973, 51, 533.
8. BROWN J. C., DRYBURGH J. R. — *Canad. J. Biochem.*, 1971, 49, 867.
9. BROWN J. C., DRYBURGH J. R., FROST J. T., OTTE S. C., PEDERSEN R. A. — *Gut Hormones* (sub red. Bloom S. R.), Churchill (J. and A) Ltd. — Livingstone Ltd. (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 277—282.
10. BROWN J. C., MUTT V., DRYBURGH J. R. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1971, 49, 399.
11. BROWN J. C., OTTE S. C. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 365.
12. BROWN J. C., PEDERSEN R. A. — *Proc. V-th International Congress of Endocrinology*, 1976, 2, 568—570.
13. BROWN J. C., PEDERSEN R. A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1970, 5, 537.
14. BUCHANAN E. D. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 249.
15. BYBEE D. E., BROWNE F. C., GEORGES L. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, E 77.
16. CARRAWAY R., LEEMAN S. E. — *J. biol. Chem.*, 1973, 248, 6854.
17. CARRAWAY R., LEEMAN S. E. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 7045.
18. CHEY W. Y., LEE K. Y., TAI H. H. — *Endogenous plasma motilin concentration and interdigestive myoelectric activity of the canine duodenum*. In: „Gut hormones” (sub red. Bloom S. R. și Polak J. M.) — Churchill (J. and A.) Ltd. — Livingstone Ltd. (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 355—358.
19. CHRISTIANSEN J., BECH A., FAHRENKRUG J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 161.
20. CODE C. F., MARLETT J. A. — *J. Physiol.*, 1975, 246, 289.
21. CREUTZFELDT W., LANDISCH P. G., FÖLISCH U. R. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 1135.
22. DAVIS G. R., CAMP R. C., KREJS G. J. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 1117 A.
23. DOCKRAY G. J. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2295.
24. ERSPAMER V. — *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 425.
25. FEYRTER F. — *The clear cell system: The peripheral endocrine (paracrine) glands*. In: „Endocrinology” (sub red. Taylor S.), Heinemann (Williams) (Medical Books) Ltd., Londra, 1972, p. 134—144.
26. FLOYD J. C. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 379.
27. FUJIMOTO W. Y., ENSINCK J. W., MERCHANT F. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1978, 157, 89.
28. GROSSMAN M. I. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2341.
29. HAYES J. R., HENRY R. W. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 349.
30. HOLST J. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 413.
31. KONTUREK S. J., KROL R., TASLER J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1976, 257, 663.
32. KRIVOVY W. A., KROEGER D., ZIMMERMANN E. — *Substance P*, 37<sup>th</sup>

- Nobel Symposium (sub red. V. Euler U. S. și Pernow B.) Raven Press, New York, 1977, p. 187—193.
33. LARSON L. I., HIRSCH M. A., HOLST J. J. — *Lancet*, 1977, 1, 666.
  34. LAZARUS L. H., FERRIN M. H., BROWN M. R. — *J. biol. Chem.*, 1977, 252, 7 174.
  35. McFARLAND R. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 331.
  36. PEARSE A. G. E. — *Medical biology*, 1977, 35, 115—125.
  37. PEARSE A. G. E., POLAK J. M., BLOOM S. R. — *Virchows Arch. Cell. Path.*, 1974, 16, 111.
  38. PEARSE A. G. E., TAKOR TAKOR T. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 288.
  39. PIMSTONE B. L., SHEPPARD M., SHAPIRO B. ș.a. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 330.
  40. POLAK JULIA, BLOOM S. R. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 313.
  41. POTT G., WAGNER H., ZIERDEN E. *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 131.
  42. POWELL D., SKRABANEK P. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 289.
  43. REHFELD J. F., GOLTERMANN N., LARSSON L. I., EMSON P. M., LEE C. M. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 325.
  44. SAID S. I. — VIP-overview. In: „Gastrointestinal Hormones“ (sub red. Bloom S. R.), Churchill (J. and A.) Ltd. — Livingstone Ltd., (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 465—469.
  45. SALLCIA E., POLAK J. M., BUFFA R., CAPELLA C., PEARSE A. G. E. — Symposium Gastrointestinal Hormones (sub red. Thompson J. C.), University of Texas Press, Austin—Londra, 1975, p. 155—168.
  46. SAMOLS E., WEIR G. C., RAMSEUR R. — *Metabolism*, 1978, 27, suppl. 1, 1 219.
  47. SCHEMDER P., McINTOSH C., PANTEN U. — *Metabolism*, 1978, 27, suppl. 1, 1 211.
  48. SCHULTZBERG M., HOKFELT T. ș.a. — *Acta Physiol. Scand.*, 1978, 103, 4, 475.
  49. SCHUSDZIARRA V., ROUILLER D., HARRIS V., UNGER R. H. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 950.
  50. SCHWARTZ T. W., HOLST J. J. ș.a. — *J. clin. Invest.*, 1978, 61, 701.
  51. TANAKA R., MATSUYAMA T., SHIMA K. — *Endocr. jap.*, 1977, 24, 515.
  52. UNGER R. H., EISENTRAUT A. M., SIMS K. — *Clin. Res.*, 1981, 9, 53.
  53. VATN M. F., SCHRUMPF E., HANSEN K. F., MYREN J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1977, 12, 833.
  54. WALSH J. H., WONG H. C., DOCKRAY G. J. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 315.
  55. WINGATE D. — *Lancet*, 1976, 1, 529.
  56. WOLLHEIM C. B., BLONDEL B., KITUCHI M., SHARP G. W. — *Metabolism*, 1978, suppl. 1, 1 303.
  57. YAMIDA T., SOLOMON T. E., PETERSON H. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 13, suppl. 49, 195.
  58. YANAIHARA C., SATO H., NORUSE S. — *Advanc. Exp. Med. Biol.*, 1978, 106, 269.
  59. ZIMMERMANN E. G. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 286.

## Fiziopatologia sindromului de malasimilație de etiologie digestivă

Sindromul de malasimilație de etiologie digestivă (SMED) reprezintă expresia cea mai complexă a dereglărilor funcționale intestinale, care ilustrează încă odată atit interdependența diverselor segmente și organe digestive, cit și vasta capacitate adaptativă a acestora în numeroase circumstanțe patologice (18, 19, 26, 37, 42).

În înțelesul cel mai simplu, sindromul de malasimilație digestivă a fost etichetat ca sindrom de malab-

sorbție, înțelegind prin aceasta deteriorarea în primul rînd a procesului de absorbție intestinală normală, determinată de diverse cauze, de obicei inflamatorii. Ulterior, sindromul de malabsorbție a fost completat cu sindromul de maldigestie, înțelegind prin aceasta deteriorarea funcției de transformare chimică a substanțelor energetice și plastice, generată de obicei de cauze și condiții situate în lumenul intestinal. Pînă acum 3—4 ani s-a folosit terminologia de



malabsorbție și maldigestie, pentru a defini și acoperi majoritatea deteriorărilor funcționale prezente la nivelul tubului digestiv. Dar, după cum s-a subliniat în capitolul de fiziologie intestinală, există o interdependență extrem de strinsă, între factorii intraluminali și factorii parietali intestinali, care face imposibil de departajat aceste două funcții digestive de bază (4, 5, 12, 19, 21, 26, 36, 37). Ținând seama de descoperirile mai noi ale mesagerilor generali și locali intestinali, ale transportorilor specifici și ale numeroșilor hormoni ai sistemului APUD (atât digestivi cit și nervoși) cu rol în reglarea funcțiilor digestive, în prezent nu se mai poate vorbi de sindrom de malabsorbție sau maldigestie. Considerăm că termenul cel mai adecvat este cel de sindrom de malasimilație de etiologie digestivă, termen de altfel utilizat în prezent în literatura medicală de specialitate, mai ales sub forma simplificată de sindrom de malasimilație. În paralel însă este folosit, probabil datorită inerteiei, și termenul de sindrom de malabsorbție, dar toți autorii care îl folosesc îi atribuie conținutul complex, similar celui din cadrul sindromului de malasimilație (4, 5, 8, 9, 12, 15, 22, 36, 37).

## Clasificarea etiopatogenetică a SMED

Cadrul clinic și biologic al SMED nu este acoperit perfect de nici una din clasificările propuse, din cauza interferării în fiecare afecțiune a unor multiple mecanisme, precum și din cauza limitării încă a cunoștințelor privind fiziologia și fiziopatologia digestiei, a absorbției și exudației intestinale și a momentului cînd apar modificările nutrițional-

metabolice caracteristice sindromului. În unele sindroame de malasimilație prin malabsorbție avansată subglobală nu există steatooree, iar în alte afecțiuni cu malabsorbție relativ selectivă steatoarea poate fi prezentă. Mai multe afecțiuni pot genera relativ aceleași manifestări clinice, biologice și morfologice, iar aceeași afecțiune poate prezenta în dinamica sa alte mecanisme patogene-tice ale malasimilației. Intervenția factorului genetic este astăzi din ce în ce mai evidentă în numeroase afecțiuni, în special în cele cu malabsorbție selectivă și evidențierea altor mecanisme patogene-tice ale malasimilației așteaptă rezolvarea (12, 15, 18, 19, 21, 26, 31, 36, 37).

Clasificarea noastră își propune să acopere aspectele etiologice și patogene-tice mai frecvent întîlnite în SMED, dar nu are pretenția de a le epuiza (18, 19).

Cauzele principale ale SMED sînt reprezentate de afecțiuni și mecanisme care acționează prin:

1. scăderea activității digestive intraluminale intestinale;
2. scăderea digestiei, absorbției, sintezelor și transportului substanțelor asimilabile la nivelul peretelui intestinal;
3. mecanisme mixte;
4. mecanisme încă neclarificate sau parțial lămurite.

### 1. Afectarea digestiei intraluminale

Afectarea digestiei intraluminale este consecința următoarele afecțiuni și mecanisme (5, 9, 18, 19):

- 1.1. Modificarea funcțiilor motorii și secretorii gastrice, care nu permite o pregătire corespunzătoare a chimului gastric și nu asigură condiții duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanțe se întîlnesc în stomacul operat (în special

rezechii cu anastomoze gastro-jejunale), gastrite atrofile, atrofia gastrică, sindromul Zollinger-Ellison, tumorile gastrice (14, 16, 19, 34).

1.2. Insuficiența enzimatică pancreatică cu efecte privind simplificarea moleculelor complexe alimentare, lipidice, protidice și glucidice. De obicei în asemenea condiții cel mai frecvent este alterată digestia lipidelor (lipoliza), ducând la steatoree. Mai rar se ajunge la creatoarea și produși de fermentație glucidică, ca efect al maldigestiei enzimatică pancreatice. Rezerva funcțională pancreatică este destul de mare, astfel că steatoreea sau creatoarea se instalează numai după reducerea masei parenchimului cu 70—75% (7, 19). (a se vedea „Importanța pancreasului pentru digestie și absorbție“).

Insuficiența enzimatică pancreatică poate fi de două tipuri:

a) primară, datorată unor afecțiuni pancreatice cronice (pancreatite cronice, boală fibrochistică a pancreasului, cancer pancreatic, rezecții pancreatice), în care sinteza intrapancreatică a enzimelor este mult scăzută;

b) secundară unor afecțiuni extrapancreatice, în aceste condiții steatoree și creatoarea fiind consecința următoarelor 3 cauze (19):

— fenomenul de diluție, întâlnit mai ales la bolnavii cu stomac operat (în special prin tehnica Billroth II), când o masă importantă de chim gastric invadează jejunul, diluând activitatea enzimatică pancreatică prin componenta lichidă a alimentelor; fenomenul este prezent și în sindromul Zollinger-Ellison, în care cantitatea mare de suc gastric acid diluează, dar și inhibează activitatea enzimatică pancreatică;

— fenomenul de nestimulare enzimatică pancreatică întâlnit în două

condiții: deficitul secreției de CCK-PZ și secretină în afecțiuni severe duodeno-jejunale (sprue nontropical, jejunită atrofice etc.), sau deficitul de sinteză și eliberare a enterokinazei (de obicei genetic), situație în care nu mai are loc activarea tripsinogenului. Lipsa enzimelor pancreatice în lumenul jejunal împiedică și absorbția normală a vitaminei B<sub>12</sub>;

— inactivarea unor enzime pancreatice în jejun de către pH-ul scăzut sau flora microbiană excesivă (disbioză).

1.3. Diminuarea pool-ului general al acizilor biliari, care are ca efect scăderea subcritică a procesului de micelizare a grăsimilor — decisiv pentru continuarea digestiei și absorbției — și consecutiv apariția steatoreei (19). Această situație are loc în 5 circumstanțe mai frecvente:

— colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic în fluxul biliar);

— ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari);

— afecțiuni ale ileonului terminal, unde are loc de regulă procesul de absorbție a acizilor biliari;

— stări postrezechii intestinale (ileon în special), generând sindromul de intestin scurt, cu malabsorbția acizilor biliari;

— disbioză intestinală (sindrom de ansă oarbă) urmată de deconjugarea și hidroliza sărurilor biliare, ce nu mai sînt absorbite sub această formă și, ajungînd în colon, produc leziuni ale mucoasei, împiedică absorbția apei și electroliților, sînt mai departe atacate de flora microbiană și se pierd astfel prin scaun.

Disbioza intestinală determină degradarea proceselor intraluminală nu numai prin spolierea organismului de acizi biliari, dar și prin alte mecanisme. Astfel, numărul mare de germeni acționează prin mecanism competitiv, atacînd complexul fac-



tor intrinsec-vitamină B<sub>12</sub> și însușindu-și vitamina B<sub>12</sub>. De asemenea, germenii consumă competitiv aminoacizi, vitamină K, acizi grași, dislocându-i de la locul de absorbție (mucoasă), pentru nevoile proprii de înmulțire (6—12 cicluri în 24 ore în loc de 2). Germenii intestinali în număr mare inhibează activitatea lipază din lumenul jejunal, iar flora microbiană, prin endo- și exotoxine, singură sau în combinație cu sărurile biliare deconjugate, determină scăderea unor enzime enterocitare (în special lactaza) și chiar leziuni ale mucoasei intestinale, cu malabsorbție consecutivă. Deși cu sediul luminal, efectele se resimt și la nivelul peretelui intestinal. Prin procesele de fermentație și putrefacție, flora intestinală disbiotică pune în libertate o serie de acizi organici, cu efecte locale și generale (anorexie în special), tulburări de tranzit intestinal și diminuarea timpului de contact al substanțelor digerate cu mucoasa intestinală.

Detalii privind rolul acizilor biliari și florei microbiene în deteriorarea digestiei intraluminală se găsesc la subcapitolul „Disbioza intestinală”.

## 2. Deteriorarea funcțiilor de digestie, absorbție, sinteză și transfer ale principiilor alimentari

Deteriorarea funcțiilor de digestie, absorbție, sinteză și transfer ale principiilor alimentari, de obicei întricate, reprezintă cauza cea mai frecventă a SMED și este consecința unor afecțiuni și mecanisme parietale care se pot grupa astfel (18, 19):

2.1. Afecțiuni ale mucoasei intestinale care limitează parțial (selectiv) sau global procesele respective, în funcție de localizare, profunzime parietală și extindere în lungime:

a) afecțiuni cu etiologie relativ cunoscută: enteropatii bacteriene

(boala Whipple, tuberculoză ileocecală, sprue tropical etc.), alergice, parazitare (lambliază, teniaze, strongiloidoze etc.), medicamentoase (antimitotice, P.A.S., laxative, clofibrat, colchicină, neomicină, colestiramină), etanolice (de obicei asociate cu leziuni pancreatice și hepatice), enterita de iradiere (atrofică după iradieri abdominale pentru tumori), de etiologie complexă (nespecifică) (9, 10, 31, 34);

b) afecțiuni genetice disenzimactice (cel puțin în fazele incipiente) (22, 31);

α) cu malabsorbție globală (deficiențe enzimactice multiple, asociate cu mecanisme imunologice, ca în enteropatia glutenică) (4, 5, 19, 22, 31);

β) cu malabsorbție selectivă (o singură enzimă deficitară), de multe ori cu mecanisme genetice (4, 5, 19, 22, 31):

— hidrocarbonate (lactoză, glucoză-galactoză, fructoză, trehaloză) (22);

— aminoacizi (boala Hartnup — aminoacizi neutri; cistinuria — aminoacizi dibazici; iminoglicinuria — glicină, prolină, hidroxiprolină; sindromul scutecelelor albastre — triptofan; metionină) (22);

— grăsimi: abetalipoproteinemia (deficit de sinteză enterocitară), cu malabsorbția grăsimilor, acantocitoză, ataxie cerebeloasă și retinită pigmentară (22);

— vitamine: vitamină B<sub>12</sub> (boala Imerslund), acid folic (22);

— electroliți și minerale: clorhidroze, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipocupremie (22);

c) genetice anatomice: malrotație intestinală, duplicație intestinală și stenoze intestinale, toate asociate de obicei cu disbioză (22);

d) enteropatii cu etiologie necunoscută: duodenite, boala Crohn, enterite negranulomatoase (ulcerative

sau erozive), tumori benigne (de obicei polip sau polipoză) și maligne. Malabsorbția selectivă, disbioza, exsudația proteică, hiposideremia prin pierderi de sînge (tumori) sînt mecanismele cele mai cunoscute ale malasimilației în aceste condiții. Malasimilația poate fi selectivă, subglobală sau globală, în funcție de extinderea în profunzime și în lungime a leziunilor și de segmentul afectat predominant;

e) afectările intestinului subțire în cadrul unor boli sistemice, care generează fenomene de malasimilație, în funcție de sediul afectării și întinderea acesteia. De obicei malabsorbția și disbioza intestinală sînt mecanisme de bază, care determină manifestări generale, ce se suprapun bolii de bază. În această categorie intră:

— boli dermatologice: dermatita herpetiformă, psoriazisul, sindromul Kohler-Dager (29),

— colagenoze: sclerodermia, lupusul eritematos diseminat (29),

— boli metabolice (diabet, amiloidoză),

— Kwashiorkor și stări cașectice (denutriție proteică severă),

— boli vasculare abdominale (insuficiență vasculară mezenterică).

2.2. Contact insuficient al substanțelor nutritive cu mucoasa intestinală prin tranzit rapid:

a) cauze intestinale determinate de afecțiuni descrise la punctul 2.1, care accentuează malabsorbția și favorizează steatoreea,

b) cauze extraintestinale care pot accentua suferința intestinală de bază:

α) digestive: gastrice (rezecții gastrice), colonice, (rectocolita ulcerohemoragică);

β) extradigestive:

— boli endocrine: hipertiroidii, insuficiență suprarenaliană;

— afecțiuni care interesează plexurile nervoase autonome, diabet zaharat, boală Fabry, tabes;

— stresuri de diverse tipuri.

2.3. Afecțiuni și mecanisme care împiedică transportul normal al substanțelor absorbite în circulația limfatică și venoasă (4, 5, 18, 19, 33).

a) afecțiuni intramurale intestinale și extraintestinale, interesînd stomacul și colonul, segmente digestive care participă puțin la procesul de absorbție a substanțelor alimentare, dar pot avea un rol deosebit în pierderile acestora (exsudație) (32, 41);

α) afecțiuni intramurale ale intestinului subțire care se asociază cu exsudație, în special proteică (32, 33, 41): limfangiectazia intestinală idiopatică (boala Waldman), boala Crohn, boala Whipple, limfoame, cancere, polipi, enteropatia alergică, jejunoileitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă, enterita de iradiere. În unele din aceste boli (afecțiunile inflamatorii) exsudația în lumen se face prin disrupția mucoasei și scurgerea lichidului interstițial prin spațiile intercelulare, evoluînd cu hipoproteinemie fără limfopenie, în altele (limfangiectazia intestinală etc.) exsudația este determinată de limforagie și se asociază cu limfopenie, iar altă categorie de afecțiuni au mecanisme mixte (tumori, boala Crohn);

β) afecțiuni intramurale extraintestinale asociate cu bogată exsudație (32, 33, 40, 41):

— afecțiuni gastrice: gastrita Ménétrier, gastrita erozivă (superficială sau atrofică), polipi gastrici, tumori gastrice;

— afecțiuni colonice: rectocolita ulcerohemoragică, tumorile benigne și maligne (viloase în special), diverticuloza, boala Crohn colonică, ulcerele solitare, megacolonul etc.



În ambele situații mecanismele pot fi mixte — disrupția mucoasei și afecțiuni ale vaselor limfatice —, primul mecanism fiind cu mult mai frecvent (33, 41);

b) afecțiuni extramurale intestinale, generatoare de hipertensiune în căile limfatice sau circulația venoasă, ce se răsfringe până la nivelul peretelui intestinal, sînt în marea majoritate extradigestive și produc exsudație prin mecanism predominant limfatic (33, 40, 41):

α) afecțiuni extramurale abdominale: fibroză și tumori retroperitoneale, sarcoame mezenterice, *mucosis fungoides*, limfoame abdominale, alte tumori abdominale, adenopatii (bacilare, tumorale, din cursul bolii Whipple). În toate aceste condiții are loc compresiunea vaselor limfatice sau stază limfatică și portală cu edem al peretelui intestinal, dilatația limfaticelor și ruperea acestora. Exsudația este deci predominant de origine limfatică, asociindu-se limfopenia, la deficitul general proteic și deficite imunologice diverse;

β) afecțiuni extramurale extraabdominale, care acționează aproape exclusiv prin creșterea presiunii în canalul toracic și în ramurile acestuia: pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă congestivă, tromboza venei cave superioare, fistule ale canalului toracic în intestinul subțire etc. În aceste afecțiuni mecanismul exsudației este pur limfatic.

Numărul afecțiunilor în care exsudația intestinală este prezentă în proporții variabile este de peste 90. Exsudația intestinală este intensă în afecțiunile cu componentă patogenetică limfatică (40, 41).

### 3. Asocierea tulburărilor digestiei intraluminală și intramurale

Asocierea tulburărilor digestiei intraluminală și intramurale este foar-

te frecventă, majoritatea afecțiunilor generatoare ale SMED avînd la bază mecanisme mixte. În această categorie intră în special stările după intervenții chirurgicale pe sfera digestivă: chirurgia gastrică, rezecțiile intestinale (intestin scurt), bolile prin deficit enzimatic, afecțiunile inflamatorii ale mucoasei intestinale etc. (18, 19).

### 4. Afecțiunile în care mecanismul malasimilației nu este elucidat

Afecțiunile în care mecanismul malasimilației nu este elucidat sînt reprezentate de endocrinopatii (hipoparatiroidism, hipotiroidie, unele boli hipofizare), mastocitoza sistemică (urticaria pigmentosa), boala lanțurilor grele, boala Waldenström, hipogamaglobulinemia, sindromul carcinoid etc. (17, 18, 19).

### Mecanismele majore ale SMED

În patogenia sindromului de malasimilație de etiologie digestivă intră mai multe mecanisme favorizante sau de însoțire, cu pondere inegală și variabilă în cursul evoluției acestei condiții clinice (18):

— deficiențele imunologice și enzimatice (de obicei cu puternică componentă genetică);

— disbioza intestinală;

— exsudația intestinală;

— diareea acută sau cronică.

Descrierea acestor mecanisme va face mai ușor interpretabilă fiziopatologia SMED, subliniind interdependența tuturor segmentelor tubului digestiv, participarea inegală a acestuia în inducerea malasimilației, dar și posibilitatea localizării cauzei principale în afara intestinului subțire, ca de exemplu în rectocolita ulcerohemoragică.

## Deficiențele imunologice și enzimatice

Deficiențele imunologice și enzimatice sînt frecvent prezente în SMED (1, 17). S-a menționat la capitolul de fiziologie a intestinului subțire că populația limfoplasmocitară din corionul mucoasei și enterocitele intervin activ în protecția epiteliului intestinal, prin formarea complexului secretat IgA-SC-J-IgA, depeș la suprafață. În același timp, IgA secretate de plasmocite intervin activ, împreună cu alți anticorpi locali, atît împotriva germeilor poluanți patogeni din lumenul intestinal, cît și împotriva unor eventuali alergeni alimentari. În condițiile în care limfoplasmocitele intestinale nu au posibilitatea de a asigura funcția de protecție, fie prin calitatea lor deficitară, fie prin numărul lor redus, agenții agresori intraluminali vor depăși bariera mucoasă intestinală și vor afecta epiteliul de înveliș, generînd procese inflamatorii prin endo- și exotoxine. De obicei, deficiențele imunologice la nivelul intestinului subțire sînt induse genetic și asociate cu numeroase alte deficite enzimatice, mai ales de oligozaharidaze și oligopeptidaze. Manifestările clinice pot apărea din copilărie, fiind obișnuit șterse, nesistemizate, capricioase, dar cel mai adesea simptomele apar după vîrstă de 20—30 de ani și se manifestă sub forma a numeroase intoleranțe alimentare (făină de grâu, făină de soia, diverse proteine alimentare și vegetale etc.), care generează diareea. Alteori, pe primul plan sînt manifestările defectelor enzimatice (în special activitatea lactazică), provocînd încă din copilărie diareea la lapte. Studii complexe arată de obicei o corelație între deficiențele imunologice intestinale și cele enzimatice, rareori acestea fiind disociate (3, 38).

După unele teorii, deficitul imunologic este marcat de deficitul enzimatic, datorită acțiunii nocive a germeniilor microbieni și a paraziților asupra zonei apicale enterocitare, urmată de inhibarea atît a activității enzimatice cît și a sintezelor unor enzime specifice acestei zone (1, 38). Cea mai sensibilă dintre enzimele „marginii în perie” este lactoza, care este relativ repede inactivată sau redusă cantitativ în fața unor condiții particulare de patogenitate bacteriană.

Printre bolile în care deficiențele imunologice și enzimatice intestinale sînt determinate genetic se citează: enteropatia glutenică, boala celiacă, enterita alergică, atrofia gastrică în cadrul anemiei Biermer, alte afecțiuni din spectrul sprue, cum ar fi de exemplu boala Crabbé-Heremans, sprue hipogamaglobulinemică (17) etc. Există și situații cînd deficiențele imunologice și enzimatice pot fi asociate sau consecutive apariției unor afecțiuni, problemă de altfel larg dezbătută în prezent (38). Așa de exemplu, în limfangiectazia intestinală idiopatică pierderea de globuline, mai ales de imunoglobuline, se face prin capilarele limfatice fragile în lumenul intestinal, astfel că deficitul imunologic este secundar, deși boala de bază este genetică. În alte afecțiuni ca: enterita regională Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică etc., există o serie de modificări ale concentrației și raportului imunoglobulinelor, dar nu se cunoaște cu exactitate dacă acestea sînt secundare sau primare. Un argument în favoarea apariției secundare a acestor dezordini imunologice este și acela că investigații efectuate la membrii de familie (rude de gradul I) ale bolnavilor cu boală Crohn și rectocolită ulcero-hemoragică, nu au decelat modificări notabile, în timp ce la familiile bolnavi-



lor cu boala celiacă sau alte afecțiuni din spectrul sprue aceste deficiențe imunologice sînt foarte frecvente. În orice caz, în situația apariției secundare a deficitelor imunologice, tratamentul patogenetic, imunostimulant sau imunosupresiv în funcție de situație, dă rezultate favorabile, în timp ce în afecțiunile cu modificări imunologice induse genetic, efectele tratamentelor susmenționate sînt mai puțin evidente.

Prezența de fenomene autoimune, la începutul sau în cursul afecțiunilor tubului digestiv (anticorpi de diverse tipuri, în special antienterocitari, antimucoasă colonică, anticelule parietale gastrice etc.), reprezintă un aspect de patogenie modernă, deși rezultatele obținute sînt încă incerte în privința mecanismelor și semnificației practice. Dacă în atrofia gastrică datele sînt mai clare, în rectocolita hemoragică și în boala Crohn acestea sînt încă în curs de evaluare.

Un element demn de luat în considerare este că bolnavii ce prezintă deficite serioase imunologice (scăderi impresionante ale Ig serice), cum se întîmplă de exemplu, în boala Whipple, limfangiectazia intestinală idiopatică etc., au intradermoreacțiile la tuberculină negative, chiar în prezența tuberculozei pulmonare, iar unele observații de transplant de rinichi la acești bolnavi au demonstrat o foarte bună toleranță, fără nici un caz de rejet. Rinichii acestor bolnavi nu sînt însă bine tolerați în cazul transplantării lor, fenomenele de rejet fiind foarte frecvente.

În ultimul timp s-au descris numeroase alte afecțiuni cu imunitate locală deficitară (jejunoileite ulcerative, ulcere aftoase intestinale recurente etc.), în care IgA și IgM sînt de obicei absente.

Problema purtătorilor sănătoși și bolnavi de paraziți (lamblia, tenia

etc.) sau de diverși germeni patogeni este de asemenea încă deschisă. Fenomenele imunologice locale intestinale pot explica, în mare măsură, de ce în fața unei aceleiași infecții sau infestări intestinale unii indivizi fac boala clinică, iar alții nu au nici o simptomatologie.

### Disbioza intestinală

Disbioza intestinală (suprapopularea microbiană sau disbacteria intestinală) reprezintă un capitol nou în patologia digestivă, apărut ca urmare a modernizării tehnicilor de prelevare, izolare și tipizare a germenilor existenți la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. În capitolul asupra „Florei intestinale” a fost menționat rolul pozitiv al eubiozei intestinale, viața fără germeni în intestin nefiind posibilă. Cînd însă numărul germenilor microbieni în segmentul respectiv este mai mare, repartizarea diverselor tulpini este modificată (după terapie cu antibiotice cu spectru larg de exemplu), sau patogenitatea unor germeni este crescută, apar o serie de manifestări clinice, care după o perioadă de timp pot deveni autonome, dar de obicei se asociază și cu alte mecanisme patogenetice, mai ales cu accelerarea peristalticeii intestinale. Una din caracteristicile de bază ale procesului de disbioză intestinală este extinderea zonelor suprapopulate cu germeni pe arii întinse ale lumenului intestinal și colonic, unde interferind cu alte componente intraluminală vor genera numeroase efecte nocive.

Cauza cea mai frecventă a suprapopulării microbiene intestinale este staza segmentară, chiar parțială în anumite zone. Această stază poate fi determinată de cauze care țin de pereții intestinali sau de cauze extra-intestinale (18, 19, 20).



Printre cauzele ce țin de modificarea peretelui intestinal cele mai frecvente sînt diverticuloza — situație care determină micșorarea lumenului în anumite zone (boala Crohn, tumori, fibroze parietale etc.) —, sau cele care diminuează peristaltica intestinală în anumite segmente (fenomene de pseudoobstrucție intestinală funcțională). De asemenea, stările după intervenții chirurgicale pe tubul digestiv (rezecții intestinale — sindrom de intestin scurt —, rezecții gastrice Reichel-Polya, sindrom de ansă aferentă; rezecții cecale cu desființarea valvei Bauhin) sînt cauze de micșorare a lungimii tractului intestinal, necoordonarea activităților segmentare; stază segmentară, toate favorizînd dezvoltarea excesivă a florei intestinale.

Dintre cauzele extraintestinale se menționează în primul rînd procesele de fibroză peritoneală, periviscerita cu tracțiuni de ansă intestinală, compresii diverse care determină stază în anumite segmente sau zone, cu posibilitatea înmulțirii excesive a florei locale (11). În afara acestor cauze, care țin de structura și dinamica peretelui intestinal, o altă cauză care favorizează disbioza intestinală este reprezentată de abuzul de antibiotice, mai ales administrate per oral vreme îndelungată, precum și polichimioterapia anticilară și chimioterapia folosită în tratamentul tumorilor. Schimbarea echilibrului ecologic bacterian intraluminal duce la înmulțirea unor tulpini mai virulente și diminuarea numerică a altor tulpini mai puțin virulente (25).

Toate situațiile asociate cu înmulțirea excesivă a diverselor tulpini de germeni intestinali, condiționate în special de fenomenul de stază intestinală, poartă denumirea curentă de sindrom de ansă oarbă (SAO) sau

în literatura anglo-saxonă *Blind Loop Syndrome* (BLP) (25).

Primele observații clinice și bacteriologice ale SAO provin din urmărirea sechelelor tardive ale chirurgiei ulcerului gastric și duodenal, mai ales în varianta Reichel-Polya, sau alte tipuri de rezecție gastrică cu anastomoză gastrojejunală terminolaterală. Orientarea neadecvată a gurilor de anastomoză gastrojejunală, precum și unele defecte de tehnică chirurgicală, cu o ansă aferentă lungă, favorizează staza secrețiilor digestive și a alimentelor în zona respectivă, cu pulularea consecutivă a florei microbiene. Fenomenele clinice observate aparțin afectării cadrului duodenal și, eventual, a căilor biliare și se manifestă prin: grețuri, dureri în hipocondrul drept, ascensiuni febrile, balonări abdominale postprandiale și scaune diareice, cu aspect de fermentație sau putrefacție în funcție de tipul de floră prezentă. Izolarea germenilor din această zonă intestinală și observarea ciclurilor lor de înmulțire au dus la evidențierea florei patogene, care se caracterizează de regulă prin cicluri biologice foarte numeroase. Dacă în condiții obișnuite majoritatea germenilor din intestinul subțire prezintă 2—3 cicluri biologice de înmulțire în 24 de ore, în condiții patologice numărul acestora este în medie de 12—14, observîndu-se chiar 20 de cicluri. Tipizarea acestor germeni și testarea sensibilității lor la antibiotice a condus la o terapie adecvată cu antibiotice, sub control bacteriologic, cu rezultate spectaculare din punct de vedere clinic și biologic. Germenii patogeni au putut fi decelați în aceste situații și în alte anse jejunale, pînă aproape de ileon, fapt ce subliniază cele 3 aspecte fundamentale specifice florei disbiotice: patogenitate, viteze mari



ale ciclurilor de înmulțire și extinderea pe zone întinse ale tubului digestiv.

Problema SAO după chirurgia gastrică s-a extins apoi de-a lungul întregului tub digestiv, inclusiv al colonului. Un exemplu de acest gen, de asemenea bine studiat, a fost diverticuloza colonică, ce creează condiții de anaerobioză și stază în sacii diverticulari, cu manifestări de SAO. Asocierea simptomatologiei de intestin subțire în aceste condiții, se explică în special prin înmulțirea excesivă a acestei flore și prin extinderea ei proximală. Legat de aceste aspecte se discută corelarea dintre deficiențele imunologice intestinale (în special IgA și IgM) și efectele nocive ale florei microbiene asupra mucoasei tractului digestiv.

După unele teorii deficitul imunologic ar fi primar, favorizând apoi pulularea microbiană, în timp ce alți cercetători susțin că deficiențele imunologice sînt secundare, induse de toxinele microbiene, care acționează în permanență asupra mucoasei entero-colonice.

Efectele nocive ale procesului de disbioză intestinală sînt următoarele:

— Consumul competitiv al unor produși alimentari simpli sau digerați, în scopul asigurării procesului de înmulțire excesivă. Printre substanțele din lumenul intestinal, larg utilizate de germeni, se enumeră: aminoacizii, acidul folic, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina A, vitaminele B<sub>1</sub> și K, Co, acizii grași cu lanț scurt și mediu, unele hexoze etc. Aminoacizii cei mai utilizați în special de germenii bacteroizi sînt: metionina, arginina, treonina și lizina. De asemenea, a fost demonstrat că flora bacteroidă în exces poate ataca complexul factor intrinsec-vitamină B<sub>12</sub>, după care fiecare din componente este deteriorat chimic sau consumat, astfel că nu mai ajung la

receptorii ileali și de aceea se instalează treptat o diminuare a pool-ului factorului intrinsec. Deficiențele în asimilația vitaminelor B<sub>12</sub> și a acidului folic vor duce la apariția a numeroase tipuri de anemii macrocitare sau hiperchrome, dar nu la anemii de tip Biermerian. Substanțele nutritive menționate, sustrate procesului de absorbție intestinală, se pare că ocupă o pondere mare din totalul existent în lumenul intestinal, mergînd după unele opinii pînă la 25%.

După modul de asimilare al unor acizi aminați, hidrocarbonate și acizi grași, precum și din acțiunea directă pe care flora disbiotă o are asupra acestor substanțe organice, pot rezulta procesele de fermentație, atunci cînd predomină flora amilolitică și procese de putrefacție, atunci cînd predomină flora anaerobă sau de putrefacție. Dispepsia de fermentație și de putrefacție nu reprezintă, deci, entități în sine ci manifestări ale sindromului de disbioză intestinală, dependente de tipul de floră în momentul respectiv. În practică, aceste manifestări se caracterizează prin intoleranțe alimentare variate (în primul caz la hidrocarbonate, în cel de-al doilea la proteine), cu posibilitatea de tranziție dintr-o situație în alta.

Leziunea mucoasei intestinale nu este deci obligatorie pentru a explica deficiențele nutriționale întîlnite la bolnavii cu SAO. Dar în etape mai tardive (după 1—2 ani), cînd leziunile intestinale sînt prezente, ele accentuează carențele menționate prin tulburările de malabsorbție.

— Degradarea unor constituenți ai chimului intestinal sub acțiunea florei microbiene este un alt efect nociv al disbiozei intestinale (fig. 167). Astfel, triptofanul este degradat în triptamină și apoi în acid-3-indolacetic și indican, ce se



vor elimina prin urină. Alți aminoacizi vor fi dezaminați, rezultând amoniu, ce va fi catabolizat în lumenul intestinal. Lactoza va fi de asemenea degradată, trecând prin etapele intermediare de acid lac-

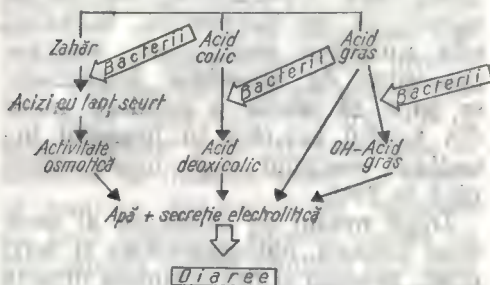


Fig. 167 — Producții majore ale metabolismului bacterian care produc diaree apoasă și pierderi electrolitice în caz de pilulare bacteriană în sindromul de ansă oarbă. Cantitatea de substrat disponibilă pentru activitatea bacteriană depinde de sediul obstrucției intestinale sau al ansei oarbe (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

tic, acid piruvic, acid acetic și determinând în final diareea de tip osmotic. O degradare similară suferă și alte zaharide ca xiloza, fructoza etc. Acizii grași vor fi degradați în acizi nevolatili (propionie, butiric și alți hidroxiacizi), ce se vor elimina prin scaun. O parte din producții de degradare a aminoacizilor sînt absorbiți și intrați în circulația sistemică, vor genera o serie de manifestări clinice ca astenie, grețuri, anorexie. Tratamentul cu antibiotice poate ameliora spectacular aceste manifestări clinice.

Majoritatea germenilor cu populație crescută interferează cu sărurile biliare, producând deconjugarea sau dehidroxilarea acestora. Procesul biochimic are loc în special asupra sărurilor taurinoconjugate, la nivelul joncțiunii taurinei cu nucleul structural. Sărurile biliare vor fi transformate în acizi biliari liberi,

care se vor absorbi, prin mecanism pasiv, doar în mică, proporție de-a lungul mucoasei jejunale și ileale, cea mai mare parte eliminându-se prin scaun. Așa cum s-a menționat la capitolul de fiziologie, capacitatea ficatului de a sintetiza „de novo” săruri biliare, este de 400—800 mg/zi, funcție pe care o păstrează o bună parte din timp prin variații relativ largi de adaptare. În condiții fiziologice au loc zilnic circa 6—8 cicluri enterohepatice ale sărurilor biliare, iar în cazul unor pierderi crescute numărul ciclurilor crește corespunzător. Cînd însă pierderile de acizi biliari prin scaun depășesc 1 g/zi, ficatul nu mai poate acoperi integral pierderile, astfel că *pool*-ul sărurilor biliare (normal 4—6 g) scade progresiv. Ca urmare, bila va fi diluată, funcția de micelizare intestinală deteriorată, iar unii autori menționează în SAO și o bilă cu compoziție litogenetică. În această fază se poate instala steatoreea ușoară sau moderată, grăsimile fecale fiind reprezentate de trigliceride și acizi grași cu lanț lung. Acest tip de grăsimi ajung greu la nivelul structurilor nepolare ale miceliilor, datorită slabei posibilități de fixare a grăsimilor, în special cînd nivelul concentrației intraluminal de săruri biliare este sub 2,5 mM/l. Ținînd seama că sărurile biliare, mai ales taurinoconjugatii, au și funcția de transportori ai di- și monogliceridelor la nivelul „marginii în perie” a enterocitelor, este explicabilă și prin acest mecanism steatoreea care apare în SAO (fig. 168).

Ca urmare a acestor constatări, există unele tendințe actuale de a unifica SAO cu cel de „*pool* biliar scăzut”, situație care după opinia noastră nu este integral corectă, deoarece sînt și alte cauze care duc la același efect (de exemplu insuficiența de sinteză a sărurilor biliare



în afecțiunile hepatobiliare). În afară de aceasta, în SAO apar fenomene inflamatorii la nivelul mucoasei intestinale, în timp ce în colestaze sau ciroze, situații ce se însoțesc de asemenea de diminuarea pool-ului bi-

la lactoză. Acizii biliari eliberați prin dehidrogenare au și acțiune antilipazică pancreatică, insuficient elucidată ca mecanism, dar demonstrată prin studii „in vitro” (24).

Deconjugarea sărurilor biliare, relativ asemănătoare cu cea întâlnită în SAO, a fost descrisă și după utilizarea îndelungată a tratamentului cu colestiramină, chelator de săruri biliare. De asemenea, administrarea pe cale orală a sărurilor biliare dehidroxilate timp de 3—7 zile, însoțită de un prinz normolipidic, a dus la apariția steatoreei la individul normal, iar adăugarea de săruri biliare deconjugate în intestinul bolnavilor cu SAO a accentuat steatoreea (24). (Sleisenger, 1977). Ineficiența fiziologică a acizilor biliari rezultați din degradarea sărurilor biliare rezultă și din observația că reutilizarea hepatică a celor absorbiți pasiv (procent minor), deși se poate face corespunzător, este urmată de sinteza de săruri biliare cu structură chimică finală modificată, având o slabă tendință de micelizare. Reducerea aportului grăsimilor cu lanțuri lungi structurale diminuează steatoreea în SAO. Utilizarea în rația normală lipidică a grăsimilor cu lanț mediu (MCT) și scurt (sub 12 atomi de carbon și, respectiv, 8), va diminua foarte mult steatoreea ușoară și medie din SAO, demonstrând încă odată că acestea nu sînt dependente de fazele de micelizare biliară.

— Efectele nocive directe ale unor germeni patogeni asupra mucoasei intestinale se întîlnesc relativ tardiv în procesele cronice de disbioză. Unele din aceste efecte sînt de ordin biochimic, blocîndu-se unii mesageri intracelulari (cAMP, cGMP, prostaglandinele E și F, fosfodiesteraza și adenilatciclaza), care reglează în special direcțiile de absorbție ale apei și electroliților. Această situa-

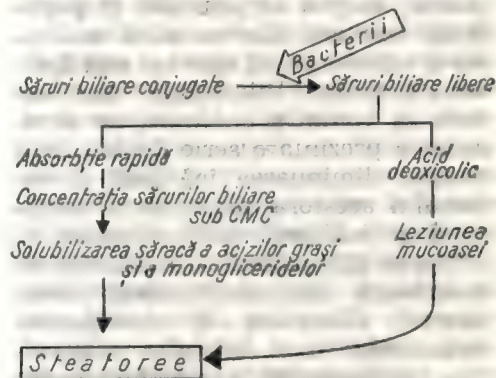


Fig. 168 — Mecanismul steatoreei într-o ansă de intestin subțire infectată. CMC = concentrație micelară critică (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

liar, nu se citează aspecte de acest gen.

Sărurile biliare deconjugate au efecte iritante și inflamatorii asupra mucoasei întregului tract digestiv, inclusiv asupra esofagului și stomacului. Prin fenomene de reflux duodeno-gastric și gastro-esofagian ele generează gastrită de reflux și esofagită de reflux, în care sărurile biliare deconjugate au un rol important (a se vedea „Refluxul gastro-esofagian” și „Gastritele cronice”). Aceleași efecte se manifestă la nivelul mucoasei jejuno-ileale și al colonului ascendent, unde se instalează leziuni chimice ale mucoasei.

Un efect special al sărurilor biliare deconjugate este și acțiunea inhibitoare asupra unor activități enzimatice de la nivelul „marginii în perie” (în special activitatea dizaharidazică), situație care este frecvent tradusă clinic prin intoleranța



ție se întâlnește în special în infecțiile cu germeni ce elaborează exotoxine și care determină combinații cu mesagerii menționați de Sutherland, având ca expresie sindromul diareic de tip secretor. Studiile recente au demonstrat interferența vibriunii holerice cu enterocitele, având ca urmare instalarea unor fenomene clinice supraacute, prin deshidratare maximă (a se vedea „Reglarea funcțiilor intestinului subțire“). În aceste condiții are loc o blocare a mesagerilor chimici intracelulari (cAMP, cGMP, prostaglandine etc.), neînsoțite de leziuni ale mucoasei și ale submucoasei intestinale, decelabile prin examenele de microscopie, optică și electronică. Inversarea circuitului apei duce la pierderi de până la 20 l lichide în 24 ore, fără ca procesele de absorbție să fie afectate corespunzător, dovadă fiind faptul că absorbția glucozei și a aminoacizilor se poate încă realiza, în pofida depleției hidrice (39). Mecanismele prin care vibriunea holerice și virusurile holeriforme influențează mesagerii enterocitari nu sînt încă bine cunoscute, incriminîndu-se și posibilitatea stimulării secreției unor hormoni (VIP, GIP, motilină etc.) care ar induce modificările respective, sau chiar a similitudinii structurale și funcționale ale acestor toxine cu hormonii intestinali menționați. Specificitatea acțiunii unor germeni la nivel biochimic celular, ca de exemplu, cea a vibriunii holerice, deschide un nou capitol în cercetarea fundamentală și anume al asimilării unor toxine microbiene cu substanțe hormonale elaborate de celule ale sistemului APUD. În susținerea acestei ipoteze vine și observația că toxinele respective îndeplinesc și legea D-50 a lui Grossman. Această modalitate fiziopatologică de acțiune a unor specii microbiene se întâlnește mai rar în

practică, sau în orice caz este secundară de cele mai multe ori altor acțiuni cu mult mai importante, în special de tip inflamator.

Efectele directe ale endo- și exotoxinelor patogene asupra enterocitelor, asupra structurilor și populației celulare din corionul mucoasei și submucoasei, sînt cel mai frecvent întâlnite. Vilozitățile sînt reduse ca volum și înălțime, iar enterocitele prezintă o serie de tulburări trofice: diminuarea înălțimii și volumului acestora, diminuarea numărului și înălțimii microvilozităților, scăderea glicocalixului, modificări de membrană (permeabilitatea), diminuarea volumului și modificarea structurilor unor organite enterocitare (mitocondrii, reticulul endoplasmic, lizozomi), precum și a nucleilor acestora. În submucoasă apar eozinofile, mai puțin evidente la început și, mai ales, limfoplasmocite și polimorfonucleare neutrofile. Calitatea funcțională a acestei populații celulare este deficitară, dovadă fiind și faptul, că secreția de IgA scade treptat, pe măsură ce procesele inflamatorii locale se accentuează. Lipsa de apărare locală se va manifesta prin penetrarea unor germeni agresivi printre enterocite, ajungînd la nivelul vaselor vilozitare și pe această cale la nivelul circulației generale sau al ficatului. Cele două circuite microbiene, enterorenal (prin intermediul circulației generale) și enterohepatic (prin intermediul circulației portale) sînt responsabile de manifestările clinice, dependente de afectarea acestor două importante organe. Problema corelației dintre intestinul contaminat și celelalte sectoare ale organismului este puternic reluată în prezent, insistîndu-se asupra cauzelor și tratamentelor antimicrobiene intestinale, pentru eliminarea efectelor hepatobiliare și renale. Alteori pătrunderi



intermitente de germeni intestinali în circulația generală, după depășirea forțelor de apărare intestinală de la nivelul mucoasei și peretelui acestuia, sînt responsabile de stările subfebrile cu manifestările clinice asociate (23).

O situație cvasiexperimentală, de depășire a barierei mucoasei intestinale de către flora microbiană, este reprezentată de „intestinul ciroticului”. Hipertensiunea portală generează stază și edem în peretele intestinal, sintezele proteice deficitare diminuează forțele locale de apărare intestinală, iar flora microbiană intraluminală se dezvoltă rapid (mai ales lactobacilii, colibacilii și streptococii) și, intrînd în circulație, poate determina simptomatologie enterohepatică, enterorenală, pulmonară, stări septice diverse, dar cel mai frecvent stări subfebrile aparent fără cauză. Lipsa de reactivitate a sistemului imunitar face ca reacțiile febrile să fie sub nivelul real al manifestărilor infecțioase. Tratamentul cu neomicină ameliorează mult această situație.

O altă situație este întîlnită cvasiconstant după rezecțiile intestinale pentru diverse afecțiuni, sau după operațiile de by-pass pentru obezitate morbidă (8, 23). Colonizarea intestinală cu floră colonică, contant întîlnită în aceste situații, este responsabilă pentru unele manifestări clinice, în special pentru diaree. Corelația disbioză intestinală-diaree este semnificativă în practică, fiind justificată de efectele, mai puțin cunoscute, asupra receptorilor fibrelor musculare longitudinale și transversale din peretele intestinal. Toxinele microbiene, ajunse prin difuziune la acest nivel, determină probabil o sensibilizare a acestor receptori pentru efectele unor hormoni digestivi, precum și o electronegativitate crescută de membrană, modi-

ficări care vor duce la creșterea procentuală a descărcărilor electrice „în cascadă” (*spikes* pînă la 80%) și la activarea mișcărilor peristaltice, care se transmit pînă la nivelul colonului. În aceste situații, interrelația intestin subțire restant-colon restant este evidentă, acesta din urmă neputînd suplini funcția de absorbție a apei și a unor electroliți. Ca urmare scaunele acestor bolnavi vor fi hiperhidratate, bogate în  $\text{Na}^+$  și foarte bogat populate cu diverse tipuri de germeni.

Aceste exemplificări demonstrează că între flora microbiană colonică și flora intestinală există o strînsă corelație; aceasta din urmă fiind în majoritatea cazurilor determinată de ascensiunea florei din sectoarele distale. Mai rare ori se întîmplă ca popularea microbiană intestinală exagerată să fie de proveniență exogenă, introdusă cu ocazia unor alimente contaminate și dezvoltată apoi unilateral.

În afară de flora microbiană, ecologia intestinală poate fi deteriorată și prin prezența paraziților, fungilor și virusurilor. Dintre paraziți giardia-lămblia, ankilostoma și tenia sînt cele care au cele mai multe similitudini cu acțiunile patologice ale florei microbiene patogene (13). Acești paraziți acționează competitiv, consumînd pentru întreținere și înmulțire, în special aminoacizi, vitamină B<sub>7</sub>, vitamină B<sub>12</sub>,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  și unele oligoelemente, care sînt astfel deviate de la procesul de absorbție. Studiul făcut și de noi confirmă aceste date, în special în poliparazitoză. De asemenea, paraziții menționați pot determina, mai rar decît germenii patogeni, leziuni ale mucoasei intestinale de vecinătate.

Problema corelațiilor dintre prezența paraziților și leziunile intestinale este încă deschisă și nu este obligatorie o legătură cauzală între



acești parametri, leziunile intestinale putind fi și de alte cauze. De asemenea, asociația dintre parazitoze și unele manifestări clinice intestinale poate fi fortuită, existind frecvent și purtători sănătoși de numeroși paraziți intestinali. De aceea, în fața diagnosticului de parazitoză digestivă trebuie păstrată multă prudență, până la rezolvarea situațiilor de cauză-efect, a efectelor determinate de alte cauze, sau a prezenței parazitare fără manifestări clinice. Probabil că echipamentul imunologic și enzimatic local ocupă un rol important în explicarea situațiilor opuse, de purtător sănătos de paraziți și parazitoză cu leziuni intestinale.

Un alt efect al prezenței paraziților în lumenul intestinal este prezența reacțiilor alergice locale (eozinofile numeroase în submucoasă, tranzit intestinal accelerat) și a manifestărilor alergice la distanță (urticarie, prurit, eczeme, fenomene astmatiforme etc.). Nu este cunoscut în detaliu mecanismul reacțiilor morfologice locale, în special creșterea procentuală a eozinofilelor, a IgA și IgM, precum și a limfoplasmodocitelor, ca urmare a influenței unor paraziți asupra mucoasei intestinale.

Prezența unor paraziți în lumenul colonic și manifestările extinse la nivelul intestinului subțire, rămân probleme încă în dezbatere. Inițial aceste manifestări au fost atribuite mecanismelor reflexe și alergice, dar în prezent concepțiile respective se dovedesc incomplete. Se pare că intervin reacții hormonale, prin influența paraziților asupra celulelor APUD (mai slab reprezentate la nivelul colonului), dar și prin intermediul circulației sistemice, în care ajung unele substanțe rezultate din secrețiile paraziților, precum și cele provenite din degradarea acestora.

Întrucât colonul proximal are un rol decisiv în absorbția finală a apei și în dinamica unidirecțională a unor electroliți, este posibil ca diareea și unele manifestări clinice din parazitozele colonice să fie determinate predominant de efectele locale din această condiție clinică.

O problemă de mare actualitate este și coexistența unor paraziți intestinali cu diferite tulpini bacteriene și invers. Cauza comună care favorizează ambele situații se pare că este reprezentată de deficiențele imunologice din mucoasă. Sumarea efectelor parazitare cu cele disbiotice duce la accentuarea unor manifestări fiziopatologice, în special în ceea ce privește diareea, fenomenele de malabsorbție și manifestările digestive respective. Tratamentul uneia din componentele etiopatogenetice, de exemplu a parazitozei, poate să ducă la rezultate parțiale sau nule după eradicarea parazitului, situație care ridică problema coexistenței disbiozei intestinale ce trebuie neapărat investigată. În marea majoritate a cazurilor tratamentul simultan, sau ulterior, al acesteia din urmă poate rezolva complet starea clinică a bolnavului.

O altă componentă poluantă intraluminală intestinală este prezența unor tipuri de ciuperci, cel mai frecvent fiind întâlnită *Candida albicans*. Aceasta se întâmplă de obicei în stările de inanție severă, sau în boli cu potențial nutrițional sever (leucemii, neoplasme, colagenoze etc.), în care prezența fungilor este destul de frecventă. Este mai puțin cert rolul patogen al acestor ciuperci, mai ales dacă apar în urma polichimioterapiei antineoplazice. Observațiile clinice arată însă că folosirea preoperatorie a unor antibiotice cu efect intraluminal intestinal favorizează dezvoltarea levu-



rilor, care în perioada postoperatorie pot determina efecte adjuvante importante, mai ales producerea diareii.

Localizarea fungilor se poate face pe oricare segment intestinal care oferă condiții favorizante (stază, dis-bacterie etc.), dar cel mai frecvent se produce la nivelul ileonului și colonului.

În ceea ce privește prezența unor virusuri în lumenul intestinal și participarea acestora în patogenia unor manifestări clinice, nu s-au adus clarificări în etapa actuală a cercetărilor. La această situație contribuie și dificultățile tehnice în izolarea și identificarea unor virusuri, cultura acestora „*in vitro*” fiind extrem de dificilă, iar experimentarea pe animale de laborator nefiind corelată cu observații la om. Virusurile din grupul ECHO și Cocksackie au fost cel mai bine studiate, dar nu se pot face afirmații în privința situațiilor clinice cronice, așa cum se întâmplă în cazul germenilor microbieni și al paraziților. Se pare că și în cazul virusurilor există o asociere frecventă intestinală cu bacterii și paraziți, situație care sugerează și posibilitatea unui teren deficitar imunologic.

Unele virusuri cu tropism pentru mucoasa respiratorie sau cu manifestări generale, pot prezenta în dinamica lor și tropism pentru mucoasa intestinală, cu manifestări clinice specifice. Așa se întâmplă, de exemplu, în cadrul unor viroze respiratorii, determinate de virusul gripal, la care se pot asocia manifestări intestinale, sau în cazul altor viroze (herpetice, varioliforme etc.), care se pot însoți de localizări digestive. Modificarea tropismului acestor virusuri și localizarea lor intestinală sînt probabil determinate de elemente imunologice locale, deși

nu este exclusă posibilitatea intervenției unor mecanisme hormonale asociate.

### Exsudația intestinală

Exsudația intestinală reprezintă exagerarea funcției de exsorbție și are la bază totdeauna afecțiuni organice severe. După cum se știe, prin procesul de exsorbție sînt eliminate în tubul digestiv fracțiunile proteice catabolizate, tubul digestiv fiind responsabil pentru aproximativ 40% din catabolismul proteic general. Acestor fracțiuni de catabolism proteic li se adaugă produsele proteice de sinteză intestinală, care ajung în lumen sub formă de complexe proteice sau lipoproteice (IgA, complement etc.). În tubul digestiv se elimină și secrețiile digestive ale ficatului și pancreasului, bogate în enzime, acizi, organici, proteine, apă și electroliți. De asemenea, procesul de diluare a conținutului intraluminal superosmotice se realizează prin procesul de autoreglare a secreției intraluminal de apă, care provine din peretele intestinal și care apoi este reabsorbită în segmentele intestinale distale. Secreția intestinală proprie, deși contestată, realizează la nivelul glandelor Lieberkühn producerea de mucus, cu rol protector și de reglare a procesului de transport la nivelul „marginii în perie”. În sfîrșit, prin procesul de reinnoire continuă a vastei suprafețe epiteliale intestinale, zilnic se pierd în lumenul intestinal 150—200 g celule, care vor fi digerate de sucurile digestive și componentele respective reabsorbite. Din toate aceste mecanisme fiziologice existente la nivelul peretelui intestinal, proprii conceptului de exsorbție după Creamer sînt eliminarea intraluminală a produșilor catabolici pro-



teici și a apei, în vederea asigurării izoosmolarității conținutului luminal. Unii autori integrează însă în noțiunea de exsorbție și secrețiile bilio-pancreatice, precum și rezultatele digestiei celulelor descumate.

Exsudația intestinală reprezintă totdeauna un proces patologic, prin care ajung în lumenul intestinal în primul rând cantități mari de structuri proteice și apă, ducând treptat la depleție proteică și hidrică. Dar proteinele și apa sînt doar markerii procesului de exsudație, în aceste condiții în intestin se elimină simultan și unii aminoacizi, acizi grași, vitamine (în special din complexul B), electroliți (în special  $K^+$  și  $Mg^{2+}$ ), oligoelemente (cu precădere  $Mn$  și  $Co$ ) etc. Elementul de bază caracteristic procesului de exsudație intestinală, este însă eliminarea în proporții mari a proteinelor, situație care duce la o balanță proteică negativă, sintezele neputînd ține pasul cu pierderea, precum și la instalarea de fenomene clinice corespunzătoare, determinate de scăderea pool-ului proteic. Manifestările nutriționale sînt dominate de scăderea greutatei și carențe de intensitate variabilă, mergînd pînă la edeme cașectice. Exsudația intestinală are loc în majoritatea bolilor organice ale tubului digestiv, depășind deci granițele intestinului subțire. Sînt cunoscute pînă în prezent peste 100 de afecțiuni ale tractului digestiv asociate cu exsudație și care pot fi grupate astfel:

— afecțiuni care se însoțesc de disruperea continuității mucoasei intestinale ca: gastrite majore, enterite ulcerative, rectocolita ulcerohemoragică etc.;

— afecțiuni care se însoțesc de hipertensiune în sectorul limfatic: pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă, tumorile abdominale, adenopatiile mezenterice de diverse

etiologii, limfoangiectazia intestinală idiopatică etc.;

— afecțiuni care generează edem al peretelui intestinal sau îngroșarea acestuia: gastroenteropatia alergică, boala Crohn, amiloidoza intestinală etc.

Această clasificare, care ne aparține, explică și mecanismele majore prin care se realizează procesul de exsudație intestinală. În afecțiunile cu exulceratii sau ulceratii ale tractului digestiv — dintre care cea mai demonstrativă este rectocolita ulcerohemoragică — are loc un proces de plasmexodie, similar celui din arsurile cutanate. Alături de proteine, pe această cale se mai pierde apă și electroliți, situație care explică unele aspecte clinice din această afecțiune. Disruperea mucoasei tubului digestiv pune conținutul chimic și biologic intestinal în contact nemijlocit cu capilarele din submucoasă, prin care se pierde substanțele menționate. În afară de aceasta, în afecțiuni ulcerative pot avea loc și procese de secreție glandulară spontană, în funcție de tipul afecțiunii, secreții prin care de asemenea se pierde importante cantități de apă și electroliți.

În afecțiunile asociate cu hipertensiune limfatică (în special pericardita constrictivă și limfangiectazia intestinală idiopatică), are loc ruperea capilarelor limfatice din submucoasa intestinală (mai ales axul vilozitar), cu deversarea conținutului limfatic în lumenul tractului digestiv. Limforagia se manifestă prin deficit lipoproteic și limfatic (limfopenie), situație de regulă observată în limfangiectazia intestinală idiopatică.

În afecțiunile ce interesează perețele intestinal (edem, infiltrate inflamatorii conjunctive sau neoplazice etc.), are loc disrupția joncțiunilor dintre enterocite, mai ales în



regiunea polului bazal, adică în zona unde fiziologic funcționează procesul de „pompă intestinală“ ( $\text{Na}^+$ , glucoză, apă etc.). Prin interstițiile respective se vor pierde lichide electrolitice, aminoacizi, vitamine și glucoză. Aceste afecțiuni se asociază frecvent cu hiponatremie, hipoproteinemie, hipovitaminoze diverse etc.

Cele trei mecanisme care participă la procesul de exsudație de obicei se intrică, cea mai frecventă fiind asocierea mecanismelor intraparietale (edem și infiltrații diverse) cu cele ale mucoasei (exulceratii, descuamări rapide ale enterocitelor, așa cum se întâmplă în enteropatia glutenică etc.). Cota de participare a acestor mecanisme în manifestările metabolic-nutriționale este medie, pe primul plan situându-se tulburările de absorbție, respectiv, de tranzit intestinal. Uneori însă, în afecțiuni extinse (rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, limfoame intestinale, enteropatia glutenică), tulburările metabolic-nutriționale pot deveni foarte severe, induse în primul rând de procesele exsudative intestinale. În boli cu disrupere limfatică mare (limfangiectazia intestinală, adenopatii tumorale etc.), limforagia duce la manifestări metabolic-nutriționale severe, pe primul plan situându-se hipoproteinemia, limfopenia, scăderea maselor musculare, edemele membrelor inferioare, epanșamentele diverselor seroase. Aceste manifestări clinice apar precoce și, pe măsură ce afecțiunea progresează, ele se accentuează, având implicații denumite trofopatie, greu de influențat terapeutic. Aceasta înseamnă extinderea deficitului proteic până la nivel celular, cu diminuarea cantitativă a tuturor enzimelor și cu scăderea calității lor funcționale. Glandele endocrine și epitelul mucoasei intesti-

nale vor fi printre primele afectate, ducând la malabsorbție severă și la implicații endocrine extinse.

## Diareea

Diareea poate fi definită ca tratarea necorespunzătoare a apei și electrolitelor la nivelul întregului tract digestiv, fie ca expresie a unui aport crescut de apă în lumen, fie a unui tranzit intestinal exagerat, fie cel mai frecvent datorită ambelor mecanisme. Din această definiție rezultă două aspecte fundamentale întâlnite în diareile acute și cronice:

— dereglarea sau depășirea funcțiilor compensatorii de absorbție a apei la nivelul colonului ascendent, ca expresie a unei cantități sporite de lichide ce ajung în această zonă, situație care duce la apariția scaunelor neconsistente;

— exagerarea funcției motorii enterocolonice, fapt care determină un număr sporit de scaune, în funcție de etiologia diareei și de reactivitatea plexurilor autonome și a sistemului nervos vegetativ (27).

Din aceste considerente în definiția sindromului diareic, indiferent dacă este acut sau cronic, este obligatorie asocierea scaunelor mai apoase, cu creșterea numărului acestora în interval de 24 ore.

În capitolele precedente s-a menționat că volumul și compoziția în apă a scaunului depind de obiceiurile alimentare specifice. În zonele noastre geografice volumul scaunului în 24 de ore este de 180—200 g, din care apa reprezintă peste 90%. Dacă alimentația este mai bogată în celulozice, volumul scaunului este 250—300 g/24 ore. Tubul digestiv „tratează“ în 24 ore aproximativ 9—10 l apă, în cea mai mare parte reprezentată de secrețiile digestive (gastro-bilio-pancreatice), precum și o mai mică parte de apă din ali-



mente. Sistemele sfinctero-valvulare de la nivelul pilorului, valva ileocecală și zona ano-rectală, precum și reflexele interdigestive reglează tranzitul adecvat al apei în diferitele segmente digestive, iar interrelațiile neurohormonale dintre ansele intestinului subțire, precum și cele entero-colonice favorizează, la diversele niveluri ale tubului digestiv, o absorbție corespunzătoare a apei și a elementelor pe care aceasta le conține. Astfel, un aport sporit de apă exogenă, cum se întâmplă la diabetici (diabetul pancreatic și diabetul insipid), nu este urmat de diaree, deoarece contracțiile ritmice ale sfincterului piloric fac ca apa evacuată de stomac să nu depășească posibilitățile de absorbție intestinală. De asemenea blocarea mai îndelungată a apei în intestinul subțire, datorită închiderii mai prelungite a valvei Bauhin, favorizează o absorbție normală a apei. Capacitatea de absorbție a apei în cec și colonul ascendent poate merge până la 2:1, deși în condiții fiziologice este de 1 1/24 ore.

În schimb, la ileostomizați, bolnavii cu anastomoză ileotransversă, precum și la cei supuși chirurgiei gastrice la care s-a efectuat desființarea sfincterului piloric, apa este tratată deficitar la nivelul tubului digestiv și se poate instala sindromul diareic.

Dinamica fiziologică a apei este foarte activă la nivelul jejunului, unde au loc transferuri hidrice în dublu sens: insorbție și exsorbție (Code, 1972). Ori de câte ori există o stare hiperosmolară în lumenul jejunal (de exemplu după consumul de sare sau glucide concentrate), apa este deplasată pasiv din interstițiile celulelor peretelui intestinal și din spațiile extravasculare ale organismului către lumenul intestinal, iar expansiunea isoosmotică a plasmei

circulante compensează rapid această situație, deși volumul activ plasmatic este „contractat”. Din contră, în situațiile de hipoosmolaritate intraluminală se produce o hiperabsorbție compensatorie de apă, în special în jejun, situație ce duce la hemodiluție temporară. Din aceste date reiese că leziunile ce interesează jejunul împiedică corectarea condițiilor hiper- sau hipoosmolare din lumen, situație care favorizează apariția diareei, dacă nu intervin mecanisme compensatorii. Sechestrarea apei în intestin, expresie a unor dereglări funcționale sau a unor leziuni minime ileocecale, favorizează hiperperistaltica intestinală, care diminuează și mai mult contactul mucoasă-apă în sectoarele distale de absorbție. Aceste mecanisme, frecvent întâlnite în practica medicală, justifică o mare parte din diareile acute sau cronice neinfecțioase, descrise sub denumirea de *diarei osmotice*, a căror cauză este intraluminală și din al căror mecanism nu lipsește și hipermotilitatea intestinală.

Cantitatea de apă exsorbită pasiv în lumenul jejunal în aceste condiții creează posibilitatea izoosmolarității cu plasma, la început prin prezența sa izolată în intestin, apoi prin asocierea în procesul de exsorbție cu  $\text{Na}^+$ . Se știe că intestinul subțire nu poate asigura integral un gradient de presiune cu  $\text{Na}^+$  din sânge decât prin intermediul apei. Concentrația  $\text{Na}^+$  este la început la 120 mEq/l, apoi de 140 mEq/l, deci, izotonă cu cea plasmatică, însă odată ajunsă în jejun, această soluție salină izotonă este diluată, de obicei la jumătate cu conținutul intraluminal bogat în substanțe neresorbabile în sectorul respectiv, ajungându-se la o concentrație de  $\text{Na}^+$  în medie de 70 mEq/l. Complexul substanță neabsorbabilă plus apă sodată rămâne astfel izoto-



nic cu plasma. Consecința va fi că substanța neabsorbabilă împiedică absorbția sodiului și, în funcție de diverse alte exorbtii intestinale la alte niveluri, poate depăși posibilitatea de finisare a acestui proces la nivelul cecului și colonului ascendent. Volumul intraluminal este menținut relativ constant sau ușor scăzut, fapt care va duce la apariția diareei. Efecte osmotice produc și substanțele alimentare insuficient transformate de secrețiile bilio-pancreatice, așa cum se întâmplă în tulburările de maldigestie globală (celiakie) sau selectivă (amidon și în special derivatele sale). De asemenea, leziunile mucoasei intestinale asociate cu malabsorbție favorizează creșterea conținutului intraluminal în substanțe neabsorbabile, care apoi sînt diluate prin procese osmotice.

Un exemplu foarte curent întîlnit la copii și la adulți este diareea osmotică prin intoleranță la lactoză, ca expresie a deficitului de activitate lactazică de la nivelul „marginii în perie” (28). Cantitatea crescută de lactoză în lumenul intestinal atrage apa din intestin, care este exorbitată în lumen, mărind volumul conținutului. Distensia peretelui jejunal favorizează prin mecanoreceptori depolarizarea electrică a fibrelor musculare longitudinale intestinale și ca urmare este activată contractilitatea intestinală.

Studiile experimentale nu sînt convergente în a sublinia aspectul „de apărare” prin propulsarea distală a conținutului iritant jejunal, sau „de compensare” prin predarea acestui conținut zonelor distale, unde are loc degradarea bacteriană parțială a lactozei. Un caracter fundamental al diareilor osmotice este că acestea dispar dacă se elimină cauza, deci sînt tranzitorii. Un alt exemplu clinic de diaree osmotică este diareea după săruri de Mg

(citrat, sulfat) sau de Na (sulfat) folosite ca purgative. Mecanismul de acțiune al acestor purgative este cel osmotice, combinat cu stimularea contracțiilor peristaltice intestinale (6).

Alături de mecanismul osmotice, la baza diareei se află, numai în condiții patologice, mecanismul secretor. Acest mecanism este determinat în patologie de două situații:

— Stimularea secretorie ionică la nivelul epiteliului intestinal, ca efect al acțiunii biochimice a unor toxine cu mare patogenitate (vibrien holerice sau *Escherichia coli* neinvaziv) asupra funcționalității mesagerilor enterocitari (30, 35). Acestea inversează circuitul apei și al unor electroliți, pe care îi îndreaptă către lumenul intestinal, datorită interferenței cu cAMP, adenilatază și prostaglandinele (mesageri intracelulari de categoria a II-a). Dirijarea apei și a unor electroliți are loc și în condiții de post, fapt care o diferențiază net de diareile osmotice, în care efectele dispar după eliminarea substanței neabsorbabile. Electroliții implicați în acest proces masiv de exsorbtie a apei sînt clorul, bicarbonatul și sodiul. Procesul de absorbție a glucozei și aminoacizilor este nealterat, iar studii exigente privind morfologia mucoasei intestinale nu arată nici o modificare. Situația este relativ asemănătoare în contaminările intestinale cu germeni secretanți de toxine, dar fără invazia mucoasei sau a corionului mucoasei. Efectul final este o pierdere enormă de apă și anumiți electroliți (între 10—20 l lichide/24 ore), iar consecința terapeutică a acestor studii este că înlocuirea cantităților de apă și electroliți pierduți reprezintă un gest terapeutic patogenetic de maximă importanță pentru salvarea bolnavului. În afară de vibrienul holerice și unii germeni din grupul



*Escherichia coli*, sînt citați în prezent și alții cu efecte similare în special din grupul *Salmonelle* (30, 35).

Efecte secretorii la nivelul mucoasei întregului intestin generează și sărurile biliare deconjugate, prin mecanisme chimice directe și, parțial, prin blocarea proceselor de absorbție la nivelul vilozităților. Diareile de acest tip mai poartă denumirea de diaree coleretice. Unii autori consideră că acest mecanism este independent de cel osmotic în determinarea diareei, dar cercetări din ultima vreme confirmă interrelația dintre procesele patologice mucoase și parietale și prezența în lumen a sărurilor biliare dehidroxilate.

Efecte secretorii sînt prezente și în enteritele alergice sau în cazul participării intestinale în cadrul alergiei sistemice.

— Condițiile patologice asociate cu creșterea presiunii osmotice în vasele din peretele intestinal (intestin subțire și colon), ca expresie a unor leziuni la acest nivel, fie parțiale la nivelul mucoasei (rectocolita ulcerohemoragică), fie globale (neoplazii, boala Crohn colonică etc.), determină de asemenea diaree de tip secretor. Inflamația și edemul din submucoasă și peretele intestinal favorizează secreția de constituenți plasmatici în lumenul intestinal, fie prin disruperea joncțiunilor celulare, fie prin soluțiile de continuitate determinate. Mecanismele motorii sînt de regulă asociate acestui tip de leziuni, astfel încît în leziunile extinse ale colonului (sediuul absorbției finale a apei), prin motilitate exagerată, devin complet ineficiente procesele de adaptare. Acest proces hipersecretor se calchează în mare măsură cu cel de exsudație intestinală, descris la capitolul respectiv. Motilitatea intestinală exagerată, prin reflexele jejuno-colonice și ileo-colonice, precum

și prin mecanisme hormonale (glucagon, motilină, VIP etc.), contribuie la producerea unor mari depleții hidro-electrolitice (2).

Funcția motorie entero-colonică exagerată reprezintă o parte constituantă patogenetică obligatorie în apariție și întreținerea diareei. Din păcate studiile consacrate acestui aspect sînt încă contradictorii, datele experimentale nefiind superpozabile celor întîlnite la om. Astfel, este descrisă o hipotonie a musculaturii circulare din intestinul subțire, o stare de tonus exagerat în intestin și colon și o peristaltică exagerată, ca expresie a dereglării potențialului electric de membrană musculară, precum și a modificării funcției receptorilor celulari, care au un prag de excitare scăzut. Componenta motorie din diareile acute și cronice experimentale la ciine arată și o incompetență sfincteriană la nivelul joncțiunilor gastro-duodenale, ileocecale și la nivelul sfincterului anal, în sensul necoordonării dinamicii acestora și uneori al unei hipotonii sfincteriene. Lipsa de ritmicitate a eliminărilor conținutului gastric, duodenal, jejuno-ileal și colonic determinată de factorii hormoni — reflexi, contribuie la tratarea necorespunzătoare a apei de-a lungul întregului tract digestiv. Toate aceste condiții de hipermotilitate intestinală și dezordini sfincteriene, adăugate mecanismelor osmotice și secretorii, se întîlnesc în afecțiunile difuze ale intestinului subțire sau colonului, cum ar fi: boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, disbacteriile intestinale, diverticuloza colonică, limfoame etc. Componenta motorie izolată poate fi rareori responsabilă de unele tulburări nutriționale în: hipertiroidii, hipoparatiroidii, nevroze cu componentă vagală, boala Addison etc. Un exemplu al intricării componentei moto-



rii cu cea secretorie o reprezintă neuropatia diabetică, care afectează uneori plexurile intramurale Meissner și Auerbach. În aceste condiții are loc o stază intestinală segmentară, propice pentru disbioza localizată, care apoi se poate extinde, generând hiperperistaltism în segmentele intestinale neafectate de neuropatia mienterică diabetică, iar în ansele cu stază procese secretorii intense, care nu pot fi compensate prin absorbția complementară la nivelul cecului și ascendentului.

În marea majoritate a cazurilor diareile acute și cronice au mecanisme mixte: osmotice, secretorii și motorii. În situațiile acute, depinzând de factorul cauzal, fenomenele osmotice sau secretorii sînt inițitoare, iar cele motorii intră repede în circuit. În aceste condiții este de semnalat, de asemenea, și scăderea pragului de excitabilitate a receptorilor celulari musculari și a plexurilor Meissner și Auerbach, care răspund prompt prin peristaltism exagerat la excitații osmotice, chimice și electrice. În afecțiunile organice cronice, diareea cronică are de asemenea mecanisme mixte, pe parcurs predominînd unul sau altul din acestea. Pierderile de electroliți în tubul digestiv sînt variabile în dinamica diareilor acute și cronice.  $K^+$  este mai bine conservat în lumenul colonic, astfel că la un volum mare al conținutului intraluminal, cantitatea de  $K^+$  eliminată prin scaun este foarte mare.  $Na^+$  este un cation bine conservat de organism, în absorbția acestuia intervenind și aldosteronul, precum și funcția de păstrare renală a  $Na^+$ . Dar în condițiile unui tranzit intestinal rapid nu mai este timp suficient pentru absorbția  $Na^+$ , care se va pierde în cantități mari prin scaun. Hiponatremia apare însă mai tardiv, datorită reabsorbției renale accentuate a

acestui cation. Bicarbonatul ( $HCO_3^-$ ) este pierdut de obicei în mari cantități în scaun, contribuind la starea de acidoză, care este prezentă în diareile cronice severe. Dar, după cum afirmă Fordtran, același bolnav poate prezenta variate valori ale electroliților fecali și serici, precum și ale pH-ului sanguin și tisular în faze similare ale aceleiași boli asociate cu diaree. Cel mai frecvent există o acidoză metabolică, la care contribuie și catabolismul accentuat al proteinelor și hidrocarbonatelor, care pune în libertate acizi aminați și acid lactic, acid piruvic etc. Altele, datorită dinamicii existente între  $H^+$  din celule și interstițiu, ce se vor elimina în intestin în schimbul  $HCO_3^-$  care trebuie reținut, se instalează o alcaloză metabolică. Aceste date au mare importanță în stabilirea terapiei afecțiunilor asociate cu diaree acute sau cronice, care trebuie obligator ghidată de ionograma serică, fecală și pH-ul sanguin. Tratamentul patogenetic, primul care trebuie instituit, trebuie verificat și pe parcurs prin evaluarea parametrilor amintiți. Tratamentul etiologic și simptomatic, urmează în faza a doua a indicațiilor terapeutice din diareile acute și cronice, deoarece prin deplasările enorme de apă și electroliți spre lumenul intestinal pot surveni complicații grave ce pot periclita viața bolnavului. Sindromul diareic acut și cronic reprezintă o constatare clinică frecventă, cu o fiziopatologie complexă de a cărei înțelegere depinde tratamentul corect al SMED.

### Expresia clinică a mecanismelor SMED

Fiziopatologia malabsorbției nu poate fi disociată de simptomatologia clinică corespunzătoare, cu atât



mai mult cu cât tratamentul are o puternică pondere fiziopatologică (42).

Clinica SMED este dominată de două grupe de simptome și anume:

— unele determinate de boala digestivă de bază, generatoare a SMED,

— altele reprezentând efectele SMED la nivelul întregului organism.

Intricarea simptomatologiei digestive și generale este atât de variată încât uneori este dificil de distins cauza digestivă a SMED. Depinde de pregătirea, răbdarea și pasiunea medicului pentru ca acest grup de afecțiuni să fie analizat din toate punctele de vedere, începând cu anamneza, antecedentele, istoricul detaliat al afecțiunii, examenul obiectiv (42).

Nu rare ori sînt sugerate, încă din anamneză, o serie de date concludente pentru diagnostic. Astfel, apariția aceluiași simptom la rude de gradul I, poate fi sugestivă pentru unele afecțiuni cu caracter genetic sau pentru anumite condiții igienice ce favorizează contaminări parazitare, microbiene, fungice etc. pentru mai multe persoane care coabitează. Zona geografică din care provine pacientul are de asemenea o mare importanță practică, regiunile tropicale prezentînd un procent ridicat de sprue tropical, parazitoze diverse etc. Bolnavii care au făcut deplasări în aceste zone pot prezenta simptome digestive dominate de tulburări de tranzit, determinate fie de contaminări diverse din zona vizitată, fie de schimbarea obiceiurilor alimentare („traveller's diarrhea“).

Vîrsta la care apar simptomele digestive are de asemenea importanță particulară. Instalarea în copilărie a unor tulburări de tranzit intestinal, intoleranțe alimentare, întîrzieră în creștere etc. pot fi sugestive

pentru o afecțiune cu caracter genetic (deficit de lactază în mucoasa intestinală, agamaglobulinemie, aminoacidurie etc.). Apariția de scaune diareice după anumite alimente, asociate eventual cu manifestări cutaneo-mucoase, poate pleda pentru o enteropatie alergică.

Antecedentele digestive ale bolnavilor pot prezenta de asemenea o importanță diagnostică. Astfel unele intervenții pe sfera digestivă (chirurgia gastrică în general) pot determina suferințe intestinale și SMED prin mecanisme complexe. Toxiinfecțiile alimentare repetate pot duce la deficiențe enzimactice intestinale, precum și la procese de disbioză. În aceeași situație se poate ajunge și prin consumuri abuzive, neindicate, de antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, cloramfenicol, neomicină etc.) sau alte droguri. Consumul abuziv de etanol poate justifica SMED, prin componenta pancreatică, hepato-biliară și leziuni duodeno-jejunale. În unele boli de collagen (sclerodermia) și boli dermatologice, malabsorbție exprimă afectarea intestinală.

În cazuri bine conturate din punct de vedere nosologic simptomatologia este relativ specifică afecțiunii respective. Astfel, în bolile intestinale difuze predomină tulburările de tranzit, diareea moderată sau severă, precedată de crampe, tulburările dispeptice diverse (balonări abdominale postprandiale, meteorism, intoleranțe alimentare), durerile localizate sau difuze (cel 3 D: diaree, dispepsie, dureri). Afectarea predominant jejunală se manifestă prin sindromul jejunal, care apare precoce după mese și este caracterizat prin ameteți, transpirații, paloare, tahicardie, balonări abdominale (Fodor O., 1970). Aceste fenomene pot ajunge pînă la stare de șoc. Cînd aceste afecțiuni se asociază cu exsu-



dație abundentă, volumul scaunului colectat este destul de mare, depășind de obicei 500 ml în 24 ore. Scaunele diareice din enteropatiile difuze apar în tot timpul zilei, de multe ori și noaptea. În bolile pancreatice cronice diareea este mai puțin evidentă, dar frecvent scaunele sînt voluminoase, gri-galbene, sticloase, aderente, nelegate (seatoreice). Pe primul plan însă sînt simptomele dispeptice și dureroase, cu iradiere caracteristică a durerii. În SMED, care urmează unor intervenții pe tubul digestiv (rezeccii gastrice cu sau fără vagotomie, rezeccii intestinale sau colonice etc.), tulburările de tranzit intestinal apar de asemenea pe primul plan, intoleranțele alimentare sînt numeroase, dar de obicei lipsește durerea. În bolile intestinale segmentare (boala Crohn, tuberculoza ileocecală, boala Whipple, ansa oarbă, diverticuli etc.), la debut tulburările dispeptice sînt pe primul plan, pe parcurs însă pot deveni dominante simptomele asociate cu durerile și diareea, avînd intensități variabile. Durerile sînt de obicei localizate, în funcție de segmentul intestinal afectat, spre deosebire de enteropatiile difuze în care durerile sînt iradiate în tot abdomenul. Apariția durerii abdominale condiționată de alimentație este înfîlînită în sindromul de ischemie intestinală, de obicei la persoane peste 60 de ani. În bolile intestinale cu componentă net funcțională (intestin iritabil), simptomatologia este dominată de diaree, dependentă în primul rînd de factorii nervoși-vegetativi, diaree care survine de regulă în timpul zilei, mai ales dimineața și nu este urmată de atenuarea durerilor. Ulterior, se adaugă și unele intoleranțe alimentare (lapte în special). În unele situații particulare (holeră, stări holeriforme pancreatice recidivante), pe primul plan se situează nu-

mărul extrem de mare de scaune, cu pierderi enorme de lichide și electroliți, în medie 10 l/24 ore. În tumorile tubului digestiv, simptomatologia locală poate fi săracă sau redusă și exprimată la început prin simptome necaracteristice, pe primul plan fiind fie tulburările dispeptice (cancerul gastric), fie diareea (cancerul intestinal), fie ambele. În schimb, starea generală se deteriorează ireversibil (42).

Examenul obiectiv poate da informații foarte prețioase pentru precizarea diagnosticului, atît în ceea ce privește semnele digestive, cît mai ales cele generale. Astfel la nivelul abdomenului, în stadiile incipiente ale acestor afecțiuni, semnele obiective sînt relativ sărace. Durerea localizată la presiune, de obicei în zona periombilicală, poate fi sugestivă pentru o afecțiune intestinală (la dureros la bifurcația aortei în enteropatiile difuze — Fodor O., 1970). În stenozele intestinale (boala Crohn, neoplazii etc.) se observă desensul peristalticii intestinale în amonte de zona afectată, iar la auscultație se percep de multe ori zgomote hidroaerice. Distensia mare abdominală postprandială este prezentă în bolile pancreatice, intestinale, gastroduodenale. Palparea unor mase tumorale abdominale, cu diverse localizări se înfîlînește în cancer digestiv, în adenopatii abdominale de diverse cauze, în conglutinația unor anse intestinale determinată de procese peritoneale etc. De asemenea, palparea unor anse ileale sau jejunale, cu senzația de tranzit hidroaeric periodic în zona palpată, sugerează o afecțiune infiltrativă localizată (boala Crohn, limfoame etc.) Asocierea la aceste semne obiective a unor modificări în zona perianală (fistule, excoriații, ulceratii etc.), mai ales



asociate cu diaree, poate indica diagnosticul de boală Crohn.

De mare importanță diagnostică sînt datele obiective generale, care asociate celor digestive, subiective și obiective, măresc șansele cel puțin pentru stabilirea etapei de sindrom și parțial a tulburărilor fiziopatologice ce-l caracterizează. Această situație este manifestă în SMED global și mai puțin evidentă în SMED selectiv. Astfel în SMED global cele mai multe simptome clinice generale, subiective și obiective, total sau parțial asociate, sînt consecința steatoreei și a creatoreei prezente constant în aceste condiții. Astenia fizică (mai ales musculară) și psihică, relativ permanentă, este determinată de deficiențe în asimilația proteică, care treptat duc la diminuarea marcată a sintezelor hepatice de proteine, privind organismul de un element biologic de primă importanță pentru menținerea homeostaziei tuturor sectoarelor de activitate. Alături de astenie, anorexia este un semn subiectiv, care exprimă consecința unui complex de factori: absorbția unor substanțe toxice din intestin (indol, scatol, grupări fenolice etc.), autointoxicația organismului, dereglarea secundară a funcțiilor vegetative, deficiențe secretorii ale glandelor digestive. Anorexia poate fi selectivă, în neoplazii (gastrice, pancreatice, intestinale), sau neselectivă în boli pancreatice și intestinale. Alături de deficitul de asimilație proteică (absorbție și sinteze deficitare, exsudație intestinală proteică cu catabolism crescut), anorexia deține un rol foarte important în accentuarea fenomenelor de malasimilație proteică. În această privință medicul are responsabilitatea de a cîntări cota componentelor importante ale malasimilației, uneori deficitul de aport exogen prin anorexie contribuind mai

mult decît alți factori la agravarea SMED. Pot fi întîlnite afecțiuni aparent minore ca tablou clinic, în care diminuarea apetitului este disproporționată și induce fenomene severe de malasimilație proteică. Cele mai afectate vor fi masele musculare, mai ales cele de la rădăcinile membrelor și activitățile enzimatică și hormonale exocrine și endocrine, care folosesc larg substratul albuminic. Acesta este unul din motivele importante care limitează capacitatea de efort fizic și psihic al bolnavilor cu SMED global. La copii, ca urmare a malasimilației proteice apar întîrzieri sau opriri în creștere, iar la adulți scăderea ponderală, care reprezintă efectul unor mecanisme complexe, parțial menționate anterior, la care colaborează larg și sectorul endocrin, în special prin fenomene de panhipopituitarism. După gradul deficitului ponderal raportat la greutatea ideală, denutriția din cadrul SMED a fost împărțită la noi în 3 grade (Gheorghescu B., 1975): ușoară (deficit ponderal pînă la 6%), moderată (deficit ponderal pînă la 12%) și severă (deficit ponderal pînă la 20%). Asociate deficitului mare proteic, apar tulburări endocrine, diverse în funcție de vîrstă și sex: impotență, sterilitate, metroragii, hipotrofie testiculară și ovariană, hipotiroidie, hipopituitarism, insuficiență suprarenalină etc. În stadii avansate, cînd nivelul albuminelor serice scade sub 2 g/100 ml, pot apare edeme carentiale, la început la membrele inferioare (albe, moi, nedureroase), presacrat, cu caracter extensiv, mergînd pînă la edeme generalizate. Foarte rar, ca expresie a malasimilației proteice excesive, pot apărea epansamente lichidiene, sărace în proteine, în cavitățile abdominală și pleurală. În această etapă situația bolnavului este foarte gravă, ținînd seama de



faptul că deficitul proteic excesiv duce la o suferință organică „trofopatică“, caracterizată prin diminuarea funcțiilor, în special a glandelor endo- și exocrine din diversele sectoare. O expresie elocventă a acestei situații o reprezintă afectarea hepatică (steatoza hepatică), pancreatică (reducerea dimensiunilor pancreasului), suprarenaliană (atrofie) etc., care induc un veritabil cerc vicios, prin alterarea și mai mare a funcțiilor digestive și generale ale organismului.

Evaluarea pierderilor fecale de proteine nu prezintă interes particular diagnostic, deși steatoreea severă se asociază de regulă cu cretoree. De asemenea, deși steatoreea este constatarea paraclinică cea mai comună în SMED global, totuși manifestările deficitului proteic domină starea clinică generală subiectivă și obiectivă a bolnavului. Manifestările digestive pot fi de minoră importanță și totuși fenomenele de malabsimilație proteică să fie majore. Această situație se întâlnește de obicei în afecțiunile digestive asociate cu exudație proteică (boala Ménétrier, limfangiectazia idiopatică, polipoza intestinală, boala Crohn etc.). De regulă însă cretoreea se asociază cu steatoree, inducând tulburări nutriționale severe.

Un efect secundar hipoproteinemiei moderate și severe, determinat de scăderea presiunii oncotice, este eliminarea cu întârziere a apei, fenomen denumit opsiurie și caracterizat prin diureză predominant nocturnă, după consumul lichidelor în timpul zilei. La această situație contribuie de asemenea dereglările endocrine severe, în special cele ale hipofizei și suprarenalelor. Incapacitatea organismului de a reține apa contribuie la scăderea volumului plasmatic și al hidratării celulare.

Malabsimilația grăsimilor — componente alimentare fundamentale — se traduce clinic prin semne și simptome determinate în special de deficitul vitaminelor liposolubile și ale calciului. Această situație apare relativ tardiv în evoluția steatoreei, probabil datorită posibilității activării vitaminei D din piele de către razele ultraviolete solare.

Numeroase studii arată deficiențe în absorbția vitaminei D și calciului după rezecțiile gastrice. În ciuda faptului că steatoreea este mai mare în pancreatitele cronice decât în enteropatiile difuze, deficiențele în absorbția calciului și vitaminei D nu sînt manifeste nici clinic, nici biologic. Această situație nu este clarificată din punct de vedere al mecanismelor patogenetice. Deficitul de vitamină D, asociat cu deficitul de calciu, induce fenomene de hiperparatiroidism secundar, care determină apoi mobilizarea calciului, fosforului și fosfatazei alcaline din oase. De aceea, în stările de malabsorbție globală calcemia și fosforemia pot fi normale sau crescute, în ciuda faptului că absorbția calciului este scăzută, cu condiția ca nivelul magneziului seric să fie normal. Consecința va fi apariția de manifestări clinice din partea sistemului osteoarticular, din care cele mai frecvente sînt osteoporoza și osteomalacia, precum și colapsul vertebral cu expresia radiologică bine cunoscută. Bolnavii pot prezenta dureri osoase difuze sau localizate, în funcție de gradul demineralizării și localizarea majoră a acesteia. Afectarea sistemului osos, prin decalcificare poate duce la diverse fracturi spontane, sau la solicitări sau traume minore, precum și la deformări osoase. Consolidarea fracturilor este deosebit de dificilă și îndelungată. În această fază tardivă de osteoporoză și osteomalacie,



calcemia scade și ca urmare semnele Chvostek și Trousseau sînt pozitive. Malasimilația calciului poate determina manifestări clinice de tetanie tipică, mergînd pînă la convulsii, acroparestezii, excitabilitate crescută neuromusculară, toate aceste manifestări fiind mai evidente și mai grave dacă deficitul absorbției calciului este asociat cu deficitul de absorbție a magneziului.

Un fenomen frecvent întîlnit în enteropatii difuze sau localizate (boala Crohn, boala Whipple, rectocolita ulcerohemoragică etc.) este apariția fenomenelor reumatoide, al căror mecanism este încă nesatisfăcător explicat. Se discută mecanismele autoimune, hipoxia, anomaliile dinamicii calciului și vitaminei D etc. Fenomenele reumatoide se întîlnesc de obicei în cazul cînd malasimilația lipidică se asociază cu malasimilația proteică.

Tegumentele și mucoasele pot prezenta unele modificări în aceste afecțiuni, de obicei sugestive pentru potențialul evolutiv sever. Printre acestea menționăm: rash-uri cutanate, urticarii, eczeme, manifestări herpetiforme, eritem nodos, iar uneori iridociclite și keratite (de obicei în boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică). Diagnosticul acestor modificări este dificil, dacă simptomele digestive nu au o expresie clinică evidentă. În aceste condiții se pune problema dacă nu este vorba de o afecțiune dermatologică (dermatită herpetiformă, eczemă, Dering, Kapossi etc.) cu interesare intestinală secundară, sau o boală de collagen cu aceleași implicații (frecvent sclerodermia).

Deficiențele în absorbția vitaminei A se manifestă în primul rînd prin semne cutaneo-mucoase și senzoriale. Unul din semnele comune este hipercheratoza foliculară cutanată, mai ales la nivelul extremită-

ților, cu extensie la tegumentele întregului organism, care se manifestă prin descuamări în zonele afectate, în special la nivelul palmelor, plantelor, feței dorsale a mîinilor. Simptomatologia cutanată este asociată de regulă cu tulburări nutriționale moderate sau severe, deci, cu deficit ponderal și hipoproteinemie. Deficitul ponderal lipsește la bolnavii cu ciroză biliară primitivă sau secundară, în aceste condiții asimilația proteică fiind acceptabilă. La nivelul mucoaselor simptomatologia constă în uscăciune, resimțită la nivelul globilor oculari și cavității bucale. Din acest motiv suprainfecțiile mucoaselor, mai ales fungice, sînt frecvente la nivelul cavității bucale. Tîrziu, în dinamica deficitului de vitamină A apar tulburări senzoriale, oculare în primul rînd, ca urmare a rolului acestei vitamine în formarea pigmentului retinian. Tulburările de vedere se manifestă prin slabă adaptare la întuneric, precum și prin fenomene de xeroftalmie. Manifestările mucoase și senzoriale ale carenței de vitamină A apar relativ tîrziu în steatoree, probabil datorită marilor rezerve de vitamină A pe care le are organismul. Un bun criteriu diagnostic și terapeutic al deficitului de vitamină A este reprezentat de dozarea carotenului seric.

Deficitul vitaminei K apare de asemenea relativ tardiv după debutul steatoreei, fapt explicat prin asocierea frecventă, în afecțiunile cu steatoree, a disbiozei intestinale, condiție care favorizează parțial sinteza vitaminei K (Branborg L. L., 1977). Malabsorbția vitaminei K, similar celei a vitaminei D, se întîlnește frecvent în bolile intestinale asociate cu steatoree și extrem de rar în pancreatitele cronice. Această situație este explicată prin rolul florei microbiene în mecanismele pato-



genetice ale SMED din bolile intestinale și absența sau rolul redus al acestui factor în pancreatitele cronice. Deficitul de vitamina K se manifestă în primul rând prin tulburări de coagulare, determinate de scăderea activității protrombinice. Prin testul Koller (injectare de vitamina K timp de 3 zile) se poate diferenția deficiența de vitamină K din boli intestinale de cea întâlnită în bolile hepatice cronice, în acestea din urmă hipoprotrombinemia nemodificându-se după administrarea parenterală a acestei vitamine. Hemoragiile determinate de carențele absorbției vitaminei K se manifestă în special prin echimoze la nivelul tegumentelor membrelor, apărând după traumatisme minore, uneori și spontan. De asemenea se pot asocia și alte tipuri de sîngerări ca: epistaxis, gingivoragii, hematurii și uneori hemoragii digestive. În general aceste hemoragii răspund la tratamentul cu doze mari de vitamină K, cu excepția situațiilor în care există o hepatopatie concomitentă, sau dacă ficatul este afectat în cadrul fazei trofopatie, de obicei ireversibilă a SMED.

Vitamina E este de asemenea slab reprezentată în sînge în SMED cu steatoză moderată sau severă, fiind relativ precoce interesată în dinamica acestui sindrom (Losowsky M. S., 1974). Rolul metabolic al acestei vitamine este încă neclar și de aceea simptomatologia clinică a malabsorbției vitaminei E este relativ destul de confuză. Se atribuie acestei vitamine un rol în troficitatea gonadelor, unii autori descriind în aceste condiții hipotrofia ovariană și testiculară. Cert este însă că majoritatea cercetărilor subliniază scăderea precoce a vitaminei E în ser, în fazele incipiente ale enteropatiilor cronice, fără a se cunoaște exact semnificația acestui fenomen.

Deci, hipovitaminemia E este un „marker” prețios al malabsorbției.

Deficiențe în absorbția glucidelor, izolate sau cuplate cu cele ale absorbției grăsimilor și proteinelor, deși pot fi relativ obiectivizate cu unele teste de laborator (d-xiloză, hiperglicemia provocată, proba cu lactoză, radiorespirometrie etc.), sînt foarte greu de evidențiat în scaun. Malasimilația glucidelor are o simptomatologie proprie relativ săracă în bolile cu SMED global și este mai ușor de evidențiat în malabsorbția selectivă (lactoză, glucoză, galactoză, fructoză etc.). Contribuția deficiențelor hexozice în contextul clinic al SMED este greu de evidențiat, dar această situație explică perturbarea metabolismelor intermediare și limitează foarte mult consumul de energie al organismului. În consecință, deși stările hipoglicemice sînt relativ rar întîlnite în celiachie sau sprue tropical, tulburările nutriționale complexe au cu siguranță și mecanisme legate de metabolismul viciat al hidraților de carbon. La malasimilația acestora contribuie digestia intraluminală scăzută și deficitul de membrană și transport enterocitar, precum și fenomenele de disbioză intestinală pe care le favorizează excesul de glucide în tubul digestiv. Prin intermediul acesteia sînt induse tulburări de tranzit intestinal (diaree osmotică la consumul de glucide sau unele componente ale acestora — lactoză în special), cu pH acid, datorită excesului de acizi organici (lactic, hidroxiacizi grași și acizi biliari). În malabsorbția selectivă a glucidelor (lactoză, fructoză, glucoză, galactoză, trehaloză etc.) nu se întîlnesc tulburări nutriționale, dar uneori, prin teama de alimentație și deficitul aportului exogen, acestea pot fi prezente sub formă ușoară.



Deficiențe în absorbția vitaminelor hidrosolubile sînt frecvent întîlnite în SMED global și uneori în SMED selectiv. Una din constatările clinice frecvente, consecință directă a acestor deficiențe, este anemia. Aceasta poate fi uneori primul simptom revelator al unei afecțiuni digestive asociată cu SMED și pentru stabilirea diagnosticului etiologic al oricărei forme de anemie trebuie investigat și tubul digestiv. Expresia clinică a anemiei din SMED este foarte variată, dar sînt unele aspecte sugestive pentru diagnosticul etiologic. Astfel prezența anemiei asociată cu deficit ponderal, manifestări nevritice sau paretezii, cheiloză, kailonichie poate sugera o afecțiune a tractului digestiv. Etiopatogenia acestor anemii este foarte complexă și de multe ori intricată, contribuind de obicei malabsorbția fierului, vitaminei  $B_{12}$  și acidului folic.

Malabsorbția fierului, prin leziuni duodenojejunale (în special după chirurgia gastrică), sau pierderile prin microsîngerări determinate de numeroase afecțiuni digestive (ulcer gastric și duodenal, hemoroizi, ulcerații diverse etc.), induc de obicei o anemia hipocromă cu hiposideremie și creșterea capacității de saturație a siderofilinei. Această anemie are deci aspect net hipocrom și microcitar. Rezervele de fier în sectorul medular-osos vor fi scăzute. Hipocromia se asociază frecvent cu hipoproteinemie, dar poate fi întîlnită și izolat. Tratamentul cu fier injectabil reduce mult manifestările clinice și paraclinice ale carențelor de fier.

Deficiențe în asimilația vitaminei  $B_{12}$  sînt determinate în special de lipsa de factor intrinsec, lipsa de absorbție ileală, dismicrobism cu consum competitiv al complexului factor intrinsec-vitamină  $B_{12}$ , mecanismele cel mai frecvent implicate în

această situație. Consecința va fi apariția macrocitozei, hipercromiei și anemiei, megaloblastoză apărînd mai tirziu. În practică cele mai frecvente cauze sînt rezecțiile gastrice largi, sindromul de ansă oarbă, sprue tropical, afecțiunile ileonului terminal și achilia gastrică din boala Biermer. Unele observații arată că în pancreatitele cronice absorbția vitaminei  $B_{12}$  este redusă, sugerînd posibilitatea unei componente pancreatice, care favorizează această absorbție. În favoarea acestor ipoteze vine și observația că administrarea vitaminei  $B_{12}$  asociată cu extracte pancreatice favorizează absorbția normală a acesteia în pancreatitele cronice. În această din urmă situație, ca și în alte condiții particulare, elementul genetic și autoimun au de asemenea un rol important. Concentrația vitaminei  $B_{12}$  în ser va fi mult scăzută, iar testul Schilling anormal. Din punct de vedere clinic, paloarea tegumentelor, glosita, paresteziile și troficitatea scăzută a fanerelor sînt constatări comune în malabsorbția vitaminei  $B_{12}$ . Tratamentul cu vitamină  $B_{12}$  reduce evident manifestările clinice și biologice.

Deficiențele în absorbția acidului folic sînt prezente în special în leziunile jejunale (Crohn jejunal, jejunite de diverse etiologii, celiachie, sprue tropical) și sînt mai rare în sindromul de ansă oarbă cu disbacterie asociată. În această din urmă condiție, datorită posibilității florei jejunale de a sintetiza acid folic, absorbția acestuia este normală sau crescută, dacă mucoasa jejunală este relativ normală structural și funcțional. Carența de acid folic se manifestă prin macrocitoză, megaloblastoză, glosită și anemie, care se pot corecta după administrarea de acid folic. În toate aceste condiții testul Schilling poate fi normal, ca



și concentrația vitaminei B<sub>12</sub>, însă testele vizînd absorbția acidului folic (inclusiv FIGLU) sînt anormale.

În practică deficiențele acestor elemente, cu implicații majore în eritropoieză (fier, vitamină B<sub>12</sub>, acid folic) sînt asociate, în grade și predominanțe variabile. Nu rareori se întîlnește anemie, glosită, parestezii, fenomene nevritice, denutriție, asociate cu macro-microcitoză, în care numai tratamentul combinat cu cei 3 factori poate corecta aceste manifestări.

Deficitul de piridoxină (vitamină B<sub>6</sub>), care induce microcitoză, cu sideremie normală și rezerve normale de fier în măduvă, este mai rar întîlnit în practică. Administrarea de vitamină B<sub>6</sub> corectează acest tip de anemie. Uneori deficitul de vitamină B<sub>6</sub> se asociază malabsorbției substanțelor menționate anterior, iar tratamentul trebuie să vizeze și să corecteze acest deficit.

Malabsorbția celorlalte vitamine hidrosolubile (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C) determină manifestări clinice mai rar întîlnite în zonele noastre geografice, dar mai frecvente în unele țări afro-asiatice, în care malnutriția prin aport exogen deficitar este frecventă. Ținînd seama de complexitatea tulburărilor nutriționale întîlnite în SMED global, este foarte dificil de evaluat simptomatologia ce aparține malabsorbției vitaminelor hidrosolubile, în afara vitaminei B<sub>12</sub>, a vitaminei B<sub>6</sub> și a acidului folic. În prezent manifestările clinice extreme ale malabsorbției vitaminei B<sub>1</sub> (beri-beri) și ale vitaminei C (scurbut) sînt extrem de rare în țările cu climat temperat, sau în țările în care alimentația este relativ echilibrată. Sub formă majoră sau medie aceste aspecte clinice ale malabsorbției se întîlnesc în grupurile populaționale afectate de sprue tropical sau celiachie, sau în zonele cu

carențe alimentare majore (unele țări afro-asiatice). În schimb, o parte importantă din simptomatologia neuromusculară și hemoragipară poate fi atribuită și carențelor acestor vitamine. În acest sens menționăm în special hipotonia maselor musculare, slăbirea forței musculare și diminuarea reflexelor osteotendinoase în carențele de tiamină, ținînd seama de rolul acesteia în decarboxilarea cetoacizilor. Acidul nicotinic și coenzimele sale (NAD și NADH) sînt responsabile de interacțiunea enzimelor implicate în transportul H<sup>+</sup>. Fenomenele pelagroide, determinate de carențe multiple cu implicații asupra acidului nicotinic, sînt de asemenea foarte rare astăzi, probabil ca efect al conținutului proteic și de vegetale crescut în alimentația zilnică. În ceea ce privește acidul pantotenic (component al coenzimei A), biotina (implicată în procesele de carboxilare și decarboxilare), riboflavina (implicată în reacțiile de oxido-reducere), cunoștințele actuale sînt insuficiente în a elucida atît mecanismul lor de absorbție anormală și patologică, cît și dozarea lor în sînge și țesuturi.

Malabsorbția vitaminei C, deși extrem de rară, poate fi evaluată prin dozarea eritocitară a acestei vitamine. În cazul cînd această concentrație este scăzută, fenomenele hemoragipare preexistente se accentuează, sau apariția lor este precipitată (Schleisenger M. H., 1977).

Tulburările hidro-electrolitice însoțesc unele afecțiuni intestinale cronice, asociate cu diaree de lungă durată, dar mai ales acutizările unor afecțiuni digestive cronice. Unele boli acute (holera sau stările holeriforme) induc pierderi enorme de apă și electroliți prin scaun, care dacă nu sînt corectate prompt pot amenința viața bolnavului, de obicei prin colaps cardiovascular. În mod



normal apa din scaun conține o concentrație mai mare de potasiu decât de sodiu, în timp ce în sindromul diareic acut și cronic potasiul fecal scade, iar sodiul și clorul cresc. Această stare se întâlnește în două condiții ce însoțesc bolile cronice sau acute intestinale: atunci când o cantitate crescută de chim intestinal, insuficient digerat sau absorbit, invadează colonul, depășind capacitatea de absorbție a acestuia, cu eliminări de cantități mari de apă și electroliți prin fecale, sau atunci când leziuni ale ceco-ascendentului împiedică absorbția finală a apei și sodiului, producând de asemenea scaune voluminoase, cu mari cantități de electroliți (în special  $\text{Na}^+$ ). Natreemia nu reflectă totdeauna exact situația dinamicii celulare a sodiului, discordanțele apărând de obicei când cantități mari de hidroxiacizi grași și săruri biliare deconjugate invadează colonul, ca efect direct al germenilor microbieni din cadrul stărilor de disbioză intestinală. Astfel, în diareile osmotice (foarte slabă absorbție intestinală a soluțiilor neelectrolitice — glucoză, lactoză de exemplu) are loc o creștere a concentrației sodiului în spațiile extracelulare, care determină secundar deplasarea apei din spațiul intravascular în cel extravascular, cu hipernatremie. În diareile cu pierdere proporțională de apă și sodiu, de obicei colonice, are loc o deshidratare globală cu normonatremie sau hiponatremie. În ambele situații, deși natreemia poate fi crescută, normală sau scăzută, fenomenul constant este restrângerea („contractia”) volumului plasmatic circulant. Descreșterea volemiei plasmatică, mai ales dacă se asociază cu hiponatremie, determină hipotensiune arterială și manifestări neurologice (astenie, depresiune nervoasă,

stupoare etc.), slăbiciune musculară și crampe musculare.

Pierderile de potasiu prin scaun sînt comune în diareile de lungă durată, dar manifestările clinice ale hipopotasemiei se instalează lent și sînt determinate în special de modificarea rezervei alcaline, de obicei la început cu alcaloză. Cu timpul însă se pierde prin scaun și anionul bicarbonat în cantități mari, inducînd o stare de acidoză hipokaliemică, la care contribuie și efectul stării de hipotensiune arterială prin „contractia” spațiului intravascular, care influențează funcțiile renale, ducînd la o pierdere urinară crescută de potasiu. În cazul când eliminările de anion bicarbonic prin scaun sînt mai reduse, rinichiul păstrează sodiul, nu pe seama eliminării de potasiu, ci prin pierderea de hidrogen și se ajunge din nou la alcaloză. Aceste date subliniază importanța determinărilor simultane în diareile cronice ale electroliților serici, urinari și fecali, precum și a rezervei alcaline, pentru a corecta atât deficiențele electrolitice cît și tulburările echilibrului acido-bazic (acidoza sau alcaloza).

Magneziul, un alt electrolit de mare importanță în fiziopatologia malabsorbției, se absoarbe în cantități reduse în diareile cronice, precum și în unele diarei acute, scăderea absorbției sale fiind de obicei paralelă cu malabsorbția calciului. Semnele și simptomele determinate de scăderea calciului seric (în special cel ionizat) sînt amplificate atunci când se instalează și depleție magnezică. Hipomagneziemia apare de obicei în diareile de etiologie inflamatorie intestinală. Excitabilitatea neuromusculară, amețelile, starea de toropeală întîlnite în unele diarei acute infecțioase, mai ales în sprue tropical (perioade de agrava-



re), sînt atribuite depleției magneziului seric. În aceste condiții corectarea unor simptome atribuite hipocalcemiilor (spasmofilie, tetanie, convulsii etc.) prin administrarea parenterală de calciu, fără administrare concomitentă de magneziu, poate duce la blocarea activității cardiace în diastolă. De aceea ghidul cel mai important în corectarea tulburărilor hidro-electrolitice la bolnavii cu SMED este ionograma serică (incluînd și magneziul), urinară și eventual fecală, precum și determinarea pH-ului sanguin (Losowsky M. S., 1974).

Fiziopatologia malabsorbției unor oligoelemente (cobalt, mangan, cupru etc.) este puțin cunoscută, mai ales sub aspectul unor semne și simptome specific legate de aceste deficiențe.

Un simptom general, orientativ în diagnosticul etiologic în SMED, este febra. Aceasta poate fi expresia bolii de bază (boala Crohn, limfoame intestinale, alte tumori digestive, disbioza intestinală etc.), sau poate reprezenta o complicație a bolii de bază (pulmonară, urinară etc.). Evoluția curbei febrile este și un crite-

riu al eficienței unor tratamente utilizate în bolile generatoare de malabsorbție (de exemplu Salazopirina în boala Crohn), precum și al prognosticului. De obicei febra este un simptom cu semnificație de gravitate în SMED și se asociază cu tulburări digestive (diaree în special) și general-nutriționale. Asociația fenomenelor reumatoide cu febră în unele boli ale intestinului reprezintă un semn de mare evolutivitate. Prin accentuarea fenomenelor hipercatabolice și reducerea apetitului, febra agravează de obicei starea de denutriție proteică la acești bolnavi.

În SMED selectiv manifestările clinice depind de intensitatea acestuia și sînt dependente de principiul biologic alimentar interesat. Astfel, malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> din cadrul anemiei Biermer sau după gastrectomii este dominată de anemie și semnele clinice ale acesteia. În malabsorbția glucozei-galactozei apare diareea osmotică, cu deshidratare și acidoză, iar în malabsorbția aminoacizilor neutri (boala Hartnup) apar fenomene pelagroase și manifestări neurologice severe, mergînd pînă la ataxie cerebrală.

## Bibliografie

1. AMENT M. E., OCHS H. D., DAVIS S. D. — *Medicine (Baltimore)*, 1973, 52, 227.
2. BLOOM S. R., POLAK J. M., PEARSE A. E. — *Lancet*, 1973, ii, 14.
3. CLEMENT R. — *Presse méd.*, 1969, 14, 621.
4. CREAMER B. A. — *Rendic. Gastroent.*, 1972, 4, 103.
5. CSAKY T. Z. — *Intestinal Absorption and Malabsorption*, Raven Press Publishers, New York, 1975.
6. CUMMINGS J. H., SLADEN G. E., JAMES O. W., SARNER N., MISIEWICZ J. J. — *Brit. med. J.*, 1974, I, 537.
7. EVANS W. B., WOLAEGER E. E. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1966, 11, 594.
8. EARNEST D. L. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 1114.
9. FODOR O., DUMITRAȘCU D. — *Sindromul de malabsorbție*, Edit. medicală, București, 1967.
10. FODOR O., DUMITRAȘCU D. — *Enterocolita cronică*, Edit. medicală, București, 1980.
11. FAULK L. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 422.
12. GHEORGHESCU B., REBEDEA D. — *Intestinul subțire*, Edit. Medicală, București, 1975.
13. GHEORGHESCU B., GHERMAN I., ZOSIN G. — *Rev. int. Med. intern.*, 1976, 1, 31.
14. GHEORGHESCU B., OPROIU CARMEN, CONSTANTINESCU M. — *Med. internă (Buc.)*, 1977, 29, 63.
15. GHEORGHESCU B. — *Viața med.*, 1980, 27, 331.

16. GHEORGHESCU B. — *Med. internă* (Buc.), 1981, 4, 295.
17. GHEORGHESCU B., RUCĂREANU I., MARINESCU T., APOSTEANU GABRIELA — *Viața med.*, 1981, 27, 39.
18. GHEORGHESCU B., REBEDEA D., DOICESCU L. — *Sindromul de malabsorbție*, Edit. Acad. R.S.R., București, 1982.
19. GHEORGHESCU B. și colab. — *Gastroenterologie clinică*, Edit. militară, București 1982 (sub tipar).
20. GRACEY M. — *Gut*, 1970, 12, 403.
21. GRUNDMANN E., KIRSTEN W. H. — Current Topics in Pathology. In: „Pathology of the Gastrointestinal Tract”, Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1976, p. 663.
22. HAMILTON J.R. — Malabsorption in Children. In: „Gastrointestinal Diseases (sub red. M. H. Sleisenger, J. S. Fordtran), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, 280.
23. HEPNER G. W. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 1250.
24. KIM Y. S. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 956.
25. KRADOLFER F. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1972, 10, 955.
26. LOSOWSKY M. S. — *Malabsorption in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, Edinburgh—Londra, 1974.
27. MALINS J. M., MAYNE N. — *Diabetes*, 1969, 18, 858.
28. MARINA-FIOL C., BAIOCCHI R. M. — *Z. Gastroent.*, 1969, 7, 281.
29. MARKS J., SCHUSTER S. — *Gut*, 1971, 12, 938.
30. MOON H. W., WHIPP S. C., BAETZ A. L. — *Lab. Invest.*, 1971, 25, 133.
31. MORSON B. C., DAWSON I. P. — *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh, 1979.
32. ROBERTS S. H., DOUGLAS A. P. — *Quart. J. Med.*, 1976, 45, 37.
33. RUNCAN V., GHEORGHESCU B., ANGHEL ELENA, MERCULIEV ELENA, JOVIN GH. — *Med. internă* (Buc.), 1972, 4, 461.
34. SIMICI P. — In: „Patologie chirurgicală”, Edit. medicală, București, 1974.
35. SLADEN G. E. — *Gut*, 1973, 14, 671.
36. SLEISENGER M. H., BRANDBOG L. L. — Malabsorption. In: „Major Problems in Internal Medicine”, W. B. Saunders Co., Washington — Philadelphia, 1977.
37. STOLLERMAN G. H. — *Advances in Internal Medicine*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1976.
38. STROBER W. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 351.
39. VAN HEYNINGEN S. — *Science*, 1973, 183, 656.
40. VESIN P., CATTAN D. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 15, 2183.
41. WALDMAN T. A. — *Gastroenterology*, 1966, 50, 422.
42. WILSON F. A., DIETSCHY J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 911.

## Fiziopatologia hormonilor gastro-intestinali

Pe măsura acumulării de cunoștințe asupra identificării, structurii biochimice și rolului diversilor hormoni gastro-intestinali, a reieșit că interrelațiile lor sînt extrem de complexe, activitatea lor fiziologică fiind sinergică și/sau antagonistă, corelată cu cea a sistemului vegetativ intestinal sau independentă de aceasta, realizată prin mecanisme endocrine, neurocrine sau paracrine. Cunoștințele actuale asupra rolului fiziologic al hormonilor secretați de către sistemul neuroendocrin difuz, deși încă foarte lacunare, sînt mai ample și mai coordonate comparativ cu datele asupra importanței lor în patologie.

Această situație se datorează în primul rînd faptului că metodele clasice de identificare a sindroamelor endocrine, care constau în producerea unui exces sau a unui deficit hormonal, urmărirea manifestărilor clinice consecutive și corectarea lor prin readucerea la normal a nivelului hormonal, nu pot fi utilizate în cazul unui sistem endocrin difuz. Apoi, metodele actuale de identificare și dozare a acestor hormoni (imunohistochimice, radioimunologice etc.) sînt laborioase, scumpe și grevate de surse de eroare. Dacă se mai adaugă lipsa de specificitate a tulburărilor clinice și raritatea sindroame-



lor care rezultă prin dereglarea secreției acestor hormoni, se înțelege cu ușurință incertitudinea actuală asupra rolului lor în patologie (26).

Deficitul hormonilor gastro-intestinali nu pare a putea provoca tulburări clinice identificabile, (26) atît din cauză că sistemul este distribuit difuz, cît și pentru că mulți din acești hormoni probabil că nu sînt esențiali, ci contribuie doar, împreună cu alți factori, la realizarea în condiții optime a secreției și excreției diverselor sucuri digestive, a tranzitului intestinal și, respectiv, a digestiei și absorbției. De aceea, atribuirea unui rol patogenetic lipsei unuia dintre hormonii gastro-intestinali este doar ipotetică și nedovedită, în timp ce excesul unuia sau a mai multora din acești hormoni, ca urmare a hipersecreției sau a inactivării insuficiente, poate explica unele manifestări patologice.

Cercetările asupra variațiilor cantitative ale diversilor hormoni gastro-intestinali în diferite afecțiuni digestive și metabolice au precizat implicarea lor patogenetică numai în cîteva situații, în special în tumorile intestinale ale celulelor endocrine denumite generic apudome (20). Dar și în cazul acestor tumori există incertitudini, pe de o parte, din cauză că majoritatea tumorilor endocrine intestinale sînt multihormonale, constau din mai multe tipuri de celule și deci secretă mai multe peptide și, pe de altă parte, deoarece mai mulți dintre hormonii gastro-intestinali pot produce aceleași manifestări clinice (8).

În continuare, vor fi prezentate cîteva date asupra implicațiilor patologice ale unora dintre principalii hormoni gastro-intestinali, cu excepția gastrinei, secretinei și a CCK menționate în alte capitole.

## Patologia secreției de neurotensină

Izolată recent și încă insuficient studiată, neurotensina are o patologie aproape necunoscută. Recent, s-a constatat că la bolnavii cu rezeție gastrică complicată cu o evacuare gastrică rapidă (*dumping syndrome*) au loc descărcări crescute de neurotensină, (1) care se presupune că intervin, cel puțin parțial, în mecanismele de producere ale hipotensiunii și ale creșterii hematocritului caracteristice sindromului. Neurotensina provoacă și descărcări de insulină, prezente de asemenea la acești pacienți și explicînd hipoglicemia reactivă (*dumping tardiv*). Creșteri ale nivelului neurotensinei au fost descoperite și la marii obezi după efectuarea unui *by-pass* chirurgical jejun-ileal, creșteri datorate probabil stimulării ileonului terminal de către constituenți alimentari ajunși rapid la acest nivel. (2). Diversele tulburări postprandiale acuzate de acești bolnavi nu s-a precizat încă dacă sînt datorate excesului de neurotensină sau altor cauze (6).

## Patologia secreției de VIP

Patologia netumorală a secreției de VIP, extrem de rară sau poate doar încă insuficient studiată, constă, pe de o parte, în reducerea numărului nervilor VIP-ergici și a conținutului în VIP al unor sectoare ganglionare, descrise în boala Chagas, boala Hirschprung și, pe de altă parte în hiperplazia, îngroșarea și dezorganizarea nervilor care conțin VIP din peretele intestinal și intensă lor imunoreactivitate, observate în boala Crohn. Aceste modificări structurale sînt atribuite afectării corpiilor celulari care secretă VIP de către procesul inflamator cronic transmural. În schimb, în colita ulcerosă, o altă afecțiune inflamatorie intes-



nală, nu există alterări nici ale numărului și nici ale distribuției nervilor VIP-ergici.

Tumorile secretante de VIP, cunoscute sub denumirea de VIP-oame, sînt extrem de rare. Localizate de preferință în pancreas, în 25% din cazuri sînt situate extrapancreatic și prezintă caracteristicile morfologice ale ganglioneuroblastomelor. Se admite că VIP-oamele sînt cauza sindromului Verner-Morrison (31) caracterizat clinic prin diaree apoasă coleriformă (holera pancreatică), cu scaune asemănătoare ceaiului, adesea depășind 6 1/24 ore, bogate în electroliți, consecință a hipersecreției pancreatice și poate și intestinale. Pierderile hidro-electrolitice produc scăderea volumului lichidelor extracelulare, hiponatremie, hipokaliemie și acidoză. Alte manifestări ale sindromului sînt hipo- sau chiar aclorhidria, scăderea toleranței la glucoză, hipercalcemia, crizele vasomotorii, atonia veziculei biliare care conține o bilă diluată bogată în bicarbonat. Pe baza caracteristicilor principale menționate, sindromul mai este denumit WDHA (*Watery Diarrhea, Hipokalemia, Achlorhydria*) (31). Aceste tulburări au fost atribuite excesului de VIP, cercetările experimentale demonstrînd apariția lor numai cînd concentrația hormonului depășește 90 pmol/l.

Diareea apoasă — manifestarea clinică fundamentală a sindromului — poate fi provocată și de alte tumori intestinale endocrine care secretă gastrină, calcitonină, serotonină, substanță P, glucagon + gastrină, polipeptid pancreatic sau prostaglandine din seria E și F. Un studiu recent, efectuat pe 1 000 pacienți cu diaree gravă, a decelat la 39 dintre aceștia niveluri foarte crescute de VIP și prezența unei tumori, a cărei extirpare a fost urmată la jumătate din cazuri de normaliza-

rea concentrației VIP și dispariția manifestărilor clinice. În rest, au fost diagnosticate 7 tumori extrapancreatice (ganglioneurinom sau ganglioneuroblastom), 12 tumori tiroidiene secretante de calcitonină, 13 carcinoame pulmonare, 4 adenoame rectale viloase și 24 tumori carcinoide, în toate cazurile nivelul VIP fiind normal. Un număr de 11 pacienți, deși prezentau manifestările clinice ale sindromului, nu aveau tumoare și concentrația VIP era normală — *sindrom pseudo Verner-Morrison* —, cauza fiind hipersecreția altor peptide hormonale decît VIP. Deci, tumorile endocrine intestinale sînt cauza doar a unui număr redus de diaree apoase severe, printre acestea mai frecvente fiind cele secretoare de VIP (2). De aceea, în asemenea cazuri investigarea endocrinologică va începe prin determinarea nivelului VIP, care, dacă este crescut demonstrează prezența unei tumori secretante, probabil pancreatică, iar dacă este normal, necesită dozarea celorlalți hormoni intestinali menționați. Aceste cercetări impun lărgirea definiției inițiale a sindromului Verner-Morrison, în sensul că diareea apoasă cronică severă și intractabilă poate fi provocată de către o tumoră digestivă care secretă în exces oricare din hormonii intestinali menționați și chiar de către o tumoră secretantă extradigestivă (ganglioneurinoame, tumori tiroidiene secretante de calcitonină). Stabilirea diagnosticului etiologic precis este posibil numai pe baza identificării și a dozării radioimunologice a hormonului secretat în exces (20).

### Patologia secreției de GIP

Inițial s-a atribuit GIP rolul de factor de control al secreției gastrice și s-a presupus că scăderea secreției sale, ca răspuns la alimentare, ar fi



răspunzătoare de creșterea debitului acid din ulcerul duodenal. Cercetările ulterioare au dovedit însă că ingestia de glucoză sau prânzul mixt determină descărcări crescute de GIP, iar încărcarea orală cu glucoză este urmată la ulceroși de eliberarea unor cantități crescute de insulină. Aceste rezultate dovedesc că la ulceroși axul entero-insular este hiperreactiv, probabil din cauză că evacuarea mai rapidă a stomacului, urmată de absorbție crescută de glucoză și hiperglicemie precoce, provoacă o ripostă insulinică mai puternică. GIP apare, deci a fi cel mai în drept candidat pentru factorul hipoglicemic din mucoasa duodenală, denumit inițial *incretină*, care stimulează secreția de insulină.

Hiperactivitatea axului entero-insular, în care este implicată și hipersecreția de GIP, este răspunzătoare de dezvoltarea hiperinsulinismului la obezi și la cei cu diabet gras cu debut la maturitate. La obezi s-a demonstrat existența hiperinsulinismului atât în inaniție cât și postprandial, concomitent cu creșterea rezistenței tisulare la extracția de glucoză sub acțiunea insulinei. Cercetări recente efectuate pe 2 grupe de obezi, unii cu toleranță normală la glucoză și alții cu toleranță patologică, au arătat că pe nemîncate concentrațiile serice de GIP, insulină și glucoză erau mai ridicate față de martori la primul grup de obezi și mult mai ridicate la cel de al doilea grup. Un prânz test a provocat eliminarea unor cantități de GIP mai mari la grupul de obezi, comparați cu martorii, la cei cu toleranță patologică creșterile fiind aproape duble față de cele de la obezii cu toleranță normală. Descărcarea integrală de insulină nu a mai prezentat însă diferențe între cele 2 grupe de obezi, dar

a fost mai întîrziată la cei cu toleranță patologică (10).

Pe baza existenței unui mecanism de *feedback* negativ între concentrația plasmatică a insulinei și descărcarea de GIP, s-a emis ipoteza că obezitatea ar fi consecința alterării acestui mecanism (16). După inaniție eliberarea de GIP și de insulină la un prânz test este redusă, iar prin măsuri dietetice se poate inversa răspunsul exagerat al eliberării de GIP și de insulină la obezi după ingestia unui prânz test. Se admite că în producerea hiperinsulinemiei obezilor este implicată și hiperactivitatea axului entero-insular, ingestia excesivă de alimente determinînd hiperplazia celulelor insulare și hiperinsulinemie cu creșterea compensatoare a rezistenței periferice, ceea ce are ca rezultat obezitatea. Probabil că excesul alimentar determină concomitent și hiperplazia celulelor din mucoasa duodenală care secretă GIP și hipersecreția de GIP determină hipersecreție de insulină.

La diabeticii cu debut la maturitate s-a demonstrat că încărcarea cu glucoză determină la 30 minute descărcarea maximă de GIP, cu o concentrație medie de 1 300 pg/ml, față de numai 800 pg/ml la martori. Aceleași constatări au fost făcute la diabeticii obezi. Obezii și diabeticii prezintă deci descărcări mai mari de GIP comparativ cu martorii (7).

Concluzia a numeroase cercetări este că GIP, descărcat sub influența glucozei, trigliceridelor sau a unui amestec de aminoacizi, controlează descărcările de insulină, stimulînd atât faza inițială de descărcare cât și faza prelungită și că tulburările secreției de GIP ar putea contribui la alterarea metabolismului glucidic prin intermediul modificării descărcărilor de insulină (7).



## **Patologia secreției polipeptidului pancreatic (PP)**

La pacienții cu pancreatită cronică și insuficiență exopancreatică s-a demonstrat scăderea accentuată a descărcărilor de PP consecutiv hipoglicemiei indusă de insulină (30) sau ca răspuns la prinzuri (4).

Diabetul zaharat provoacă de asemenea tulburări ale descărcărilor de PP, a căror interpretare este îngreunată din cauză că atât la diabetici cât și la normali concentrația plasmatică a polipeptidului crește cu vîrsta și tratamentul insulinic stimulează sinteza de anticorpi anti-PP, deoarece insulinele din comerț conțin și mici cantități de PP (13). La diabeticii cu debut juvenil valorile medii plasmatice ale PP au fost de 40 pmol/l, la diabeticii cu debut la maturitate 30, comparativ cu normalii care au avut 20 pmol/l și cu diabeticii tratați doar cu dietă și/sau sulfonamide, la care concentrația a fost de 25 pmol/l. La diabetici creșterea concentrației medii a PP s-a însoțit de creșteri corespunzătoare ale glicemiei à jeun și ale concentrației glucagonului și a hormonului de creștere. După ingestie de proteine nivelul maxim al PP a fost la diabetici de 2,7 ori mai mare decît la martori. Diabeticii netratați au niveluri de PP mai ridicate comparativ cu cei bine echilibrați metabolic, niveluri care se normalizează ca urmare a instituirii tratamentului adecvat. Creșterile concentrației PP la diabetici sînt consecința hiperplaziei celulelor PP datorită proceselor regenerative care urmează distrugerii celulelor G, prin hiperplazia acestor celule, în diabetul juvenil de durată putîndu-se ajunge ca insulele să fie constituite în întregime de celule PP (14).

Tumori insulare pancreatice benigne sau maligne, dar și unele tumori carcinoide extrapancreatice, se

însoțesc de creșteri ale concentrației plasmatice a PP. În cazul tumorilor insulare creșterile cele mai mari sînt observate atunci cînd sînt prezente metastaze hepatice. Creșteri foarte intense ale concentrației plasmatice (peste 300 pmol/l) au mai fost constatate la mulți pacienți cu VIPOame, insulinoame, gastrinoame și glucagonoame, deoarece tumorile funcționale insulare (insulină, glucagon, VIP sau gastrină) conțin în mare proporție celule PP. Dar asemenea creșteri nu au fost observate la pacienții cu adenocarcinoame pancreatice, gastrice, colice, rectale, bronșice sau mamare.

Nivelurile crescute plasmatice de PP nu indică obligatoriu prezența unei tumori, mai ales dacă pacientul este trecut de 50 de ani, sau dacă are insuficiență renală.

Adenomatoza multiplă endocrină este constituită dintr-un grup de sindroame, adesea familiale, caracterizate prin hiperplazia sau transformarea tumorală a două sau mai multe glande endocrine. S-au descris 2 tipuri (Wermer): tipul I, în care sînt implicate pancreasul, paratiroidele și adenohipofiza și tipul II, constituit din feocromocitom, carcinom medular tiroidian și hiperparatiroidism. În tipul I celulele insulelor pancreatice sînt afectate în peste 80% din cazuri, formînd gastrinoame, insulinoame și VIPOame și, în afară de creșterea concentrației hormonilor intestinali respectivi, se însoțesc și de creșteri ale PP, modificare de importanță diagnostică în cadrul membrilor unei familii (32).

## **Patologia secreției de motilină**

Lipsa unor metode adecvate de dozare a motilinei explică sărăcia datelor asupra patologiei secreției ei. Dar, tulburările motricității gas-



tro-intestinale fiind foarte frecvente, este probabil ca în patogenia lor să intervină adesea și motilina. De altfel s-a constatat o creștere foarte accentuată a concentrației serice a acestui hormon în diareile infecțioase și în cele din sprue tropical și boala Crohn și normalizarea nivelurilor hormonale ca urmare a aplicării tratamentului adecvat (5); de asemenea în apudoamele pancreatice asociate sindroamelor Zollinger-Ellison și Verner-Morrison au fost evidențiate celule tumorale care conțineau motilină.

### Patologia secreției de somatostatină

Somatostatina, hormon cu acțiuni inhibitoare multiple, are o patologie secretorie încă insuficient cunoscută. Prezența unei concentrații scăzute de somatostatină (9), sau reducerea numărului celulelor D din mucoasa antrală au justificat ipoteza că deficitul de somatostatină ar putea contribui la patogenia ulcerului duodenal, ca urmare a lipsei inhibiției somatostatice instalându-se o hipersecreție acidă gastrică și un răspuns exagerat la gastrină. În același sens pledează și constatarea că la pacienții cu ulcer duodenal somatostatina exercită o influență mai redusă asupra secreției postprandiale de acid și de gastrină. Raportul dintre celulele G și D (normal 4,2/1) scade în stările hipersecreteoare gastrice, ajungând în gastrinoame la 1,7/1, prin scăderea masivă a numărului celulelor G și crește în stările hiposecreteoare, în anemie pernicioasă ajungând la 19,8/1, prin creșterea considerabilă a numărului celulelor G. Scăderea valorii raportului G/D reflectă o abundență relativă sau absolută a celulelor D, prezentă în hipersecreții gastrice.

Încă puțin precizat este și rolul somatostatinei în tulburările metabolismului glucidic, deși este dovedit că hormonul inhibează secreția atât a insulinei cât și a glucagonului. Perfuziile de scurtă durată (sub 2 ore) cu somatostatina produc hipoglicemie prin scăderea debitului glucozat hepatic, ca urmare a diminuării secreției de glucagon, în condițiile persistenței efectului insulinei încă un timp după ce hormonul a dispărut din sânge (15). În schimb, perfuziile prelungite (peste 3 ore) cu somatostatina produc hiperglicemie prin creșterea debitului glucozat hepatic și se datorează deficitului insulinic (29). Aceste acțiuni ale somatostatinei s-a sugerat că ar putea interveni în patogenia diabetului zaharat.

Perfuzia cu somatostatina la pacienții cu diabet zaharat juvenil provoacă scăderea susținută a nivelului glicemic, efect inversat prin perfuzia de glucagon, dovadă că în prezența unui deficit insulinic secreția de glucagon contribuie la hiperglicemie. În diabetul instalat la maturitate, perfuzia de somatostatina produce doar o ușoară scădere inițială a glicemiei și, dacă perfuzia continuă, glicemia crește, accentuând hiperglicemia. De altfel perfuzia de glucagon produce hiperglicemie numai la cei cu diabet insulinopriv, nu și la cei care primesc insulină. S-a dovedit de asemenea rolul important al glucagonului pentru instalarea cetoacidozei, rata creșterii corpurilor cetonici, a acizilor grași liberi și a glicerolului după sistarea insulinei fiind mult scurtată prin perfuzia de somatostatina, care nu influențează direct acești parametri, dar inhibează descărcările de glucagon (23).

În diabetul juvenil, precum și la șobolanii făcuți diabetici prin administrare de streptozotocină, sînt



creșcute numărul și dimensiunile celulelor D. La șobolanii cu diabet ușor hiperinsulinic, insulele conțin un număr mai mare de celule B, dar nu și celule D somatostatino-secretoare, această situație fiind asemănată cu diabetul cu debut la maturitate, care ar fi, conform acestei ipoteze încă nedovedită, un sindrom de insuficiență somatostatinică.

Somatostatina este prezentă, exclusiv în apudoamele pancreatice și intestinale. Recent au fost studiate 6 tumori pancreatice secretante de somatostatină, caracterizate clinic prin: disconfort abdominal (în 3 din 6 cazuri), malabsorbție și steatoree (4 din 6), diaree (3 din 6), hiperclorhidrie (3 din 6), litiază biliară (5 din 6) și diabet zaharat ușor cu scădere ponderală, iar umoral prin creșteri importante ale nivelului somatostatinei, hipoglucagonemie, hipoinsulinemie, într-un caz secreție crescută de ACTH, în alte 2 hipersecreție de calcitonină (18).

Utilizarea terapeutică a somatostatinei este încă la început. Cu toate acestea, au fost publicate rezultate încurajatoare asupra efectelor hormonului în ulcerile hemoragice, în prevenirea resingerărilor în hemoragiile digestive superioare prin ruperea varicelor esofagiene, în ameliorarea diareei secretoare din tumorile carcinoide și în pancreatitele acute hemoragice. Extinderea utilizării terapeutice a somatostatinei va trebui să țină seama de timpul scurt de înjumătățire a hormonului, de efectele sale adverse și mai ales de influențele asupra hemostazei.

## Hormonii gastro-intestinali și patologia digestivă

Hormonii gastro-intestinali dețin roluri importante în coordonarea și controlul proceselor motorii și se-

cretorii digestive și de aceea apare logic ca tulburările secreției lor să determine alterări funcționale și chiar morfologice digestive. Aceste aspecte de patologie sînt încă insuficient cunoscute, dat fiind timpul scurt de la începutul studiilor intensive asupra acțiunilor acestor hormoni. Cu toate acestea, în anumite afecțiuni ale tractului gastro-intestinal peptidele endogene par a deține un rol mai important și ca atare au suscitat mai mult interesul cercetătorilor. Deși cercetările sînt doar la început și rezultatele deținute sînt adeseori contradictorii, această linie de cercetare deschide perspective vaste pentru aprofundarea cunoștințelor asupra fiziopatologiei unor afecțiuni digestive. În continuare vor fi prezentate cîteva aspecte mai bine studiate (26).

### Hormonii gastro-intestinali și sfîncterul esofagian inferior

Presiunea bazală a sfîncterului esofagian inferior este controlată atît nervos cît și umoral, recent o serie de cercetări evidențiind rolul important al unor hormoni gastro-intestinali. Cea mai mare atenție s-a acordat gastrinei, dar rolul ei este încă neprecizat. Numeroase cercetări experimentale și clinice au demonstrat că gastrina produce contracția musculaturii sfîncterului esofagian inferior atît *in vivo* cît și *in vitro* (a se vedea „Reglarea deglutiției”). Cercetările efectuate pe om s-au axat mai ales pe studiul modificărilor presiunii sfîncteriene ca urmare a variațiilor pH-ului gastric, care se știe că influențează descărcările de gastrină. Dar, mai recent, s-a demonstrat că perfuzia de gastrină sau de pentagastrină, în doze care provoacă o secreție acidă gastrică maximală, nu influențează presiunea sfîncterului esofagian la



normali. Concluzia este că, deși gastrina poate că are o influență asupra presiunii sfincterului inferior, această influență este redusă, comparativ cu aceea a altor factori nervoși și hormonal (26).

Ipoteza că refluxul gastro-esofagian ar fi datorat incompetenței sfincterului din cauza hipogastriniei este de asemenea controversată deoarece, în timp ce unii autori (12) au demonstrat că perfuzia de pentagastrină mărește mai puțin presiunea sfincterului esofagian la cei cu reflux decât la normali, alți autori au evidențiat lipsa de corelație între presiunea sfincteriană și hipergastrinemia din sindromul Zollinger-Ellison și anemia pernicioasă (21). S-a observat însă că alcalinizarea gastrică la pacienții cu anemie pernicioasă produce doar un răspuns sfincterian redus, ceea ce permite presupunerea că în aceste condiții există un defect al musculaturii sfincterului esofagian inferior, legat de atrofia musculaturii peretelui gastric.

Stimularea nervilor simpatici esofagieni produce relaxarea sau contractia musculară, la fel ca și stimularea directă electrică a mușchiului esofagian, dovedind intervenția unui sistem de nervi noncolinergici și nonadrenergici, care s-au dovedit ulterior a fi nervi VIP-ergici. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat încă eliberarea locală de VIP prin stimulare nervoasă, după cum nu este încă precizat că VIP ar acționa ca un neurotransmițător. Injectat în doze farmacologice, VIP produce relaxarea sfincterului esofagian inferior, de aceea se admite că, dacă deține vreun rol, acesta este local și se realizează paracrin sau neurocrin (11).

Alte peptide intestinale (CCK, secretina, glucagonul, enteroglucagonul etc.) produc de asemenea rela-

xarea sfincterului esofagian inferior, dar nu s-au adus încă dovezi că ar avea vreun rol în condiții normale sau patologice. În schimb, motilina produce modificări fazice ale presiunii sfincterului la doze fiziologice, ceea ce ar putea avea importanță în patogenia refluxului gastro-esofagian.

### Hormonii gastro-intestinali și ulcerul duodenal

Prezența ulcerelor gastro-duodenale în sindromul Zollinger-Ellison și antrul reținut, condiții caracterizate prin hipergastrinemie, a sugerat că excesul de gastrină, prin creșterea secreției clorhidropeptice a stomacului, ar fi cauza ulcerului duodenal. Dar cercetările efectuate au evidențiat că mucoasa antrală și duodenală nu prezintă diferențe în conținutul gastric între ulceroși și normali (24). De asemenea este controversată și ipoteza creșterii numărului celulelor G în mucoasa antrală și duodenală la ulceroși, cercetări recente dovedind că la ulceroși numărul total de celule G antrale variază între 6,7 și 55 milioane (22), iar după alți autori între 2,5 și 42,8 milioane (28), comparativ cu 7,6—14,7 milioane la normali. Suprapunerea valorilor de la ulceroși cu cele de la martori a făcut pe unii autori să admită că numai unii pacienți cu ulcer duodenal au hipergastrinemie și hipersecreție acidă gastrică, datorită creșterii densității celulelor G antrale și, ca urmare, aceștia ar beneficia de vagotomie. Ipoteza a fost mult criticată.

Determinările radioimunologice ale gastrinei nu au adus încă date utile, pentru că există mai multe tipuri de gastrină și nu s-a precizat dacă există diferențe între clearance-ul lor și mai ales dacă există



diferențe de *clearance* între normali și ulceroși (26).

CCK stimulează secreția gastrică acidă, iar la cei cu ulcer duodenal s-a constatat o creștere mai rapidă a concentrației acestui hormon postprandial, datorită probabil evacuării gastrice mai rapide. Bombesina de asemenea stimulează secreția gastrică acidă prin intermediul stimulării descărcării de gastrină, proces neinhibat de acidifierea antrală. Deoarece la normali acidifierea antrală inhibează atât descărcarea de gastrină cât și hipersecreția acidă, se consideră că excesul de bombesină, local sau sanguin, ar putea deține un rol în patogenia ulcerului duodenal, mai ales că la acești bolnavi s-a găsit în mucoasa duodenală și un număr crescut de celule care secretă bombesină (25).

Secretina, glucagonul, VIP, GIP și somatostatina, perfuzate în cantități farmacologice, inhibează secreția gastrică prin diminuarea eliberării de gastrină din celulele G, sau prin scăderea reactivității celulelor parietale. În condiții fiziologice nici una din aceste peptide nu pare a deține vreun rol. Recent s-a cercetat rolul somatostatinei, deoarece celulele D din mucoasa antrală sînt adesea în strînsă corelație cu celulele G și extractele de mucoasă antrală de la cei cu ulcer duodenal s-au dovedit mai sărace în somatostatină comparativ cu cele din mucoasă normală. Somatostatina, care inhibează la normali secreția acidă și de gastrină stimulată de alimentație, are un efect inhibitor mult mai slab la cei cu ulcer duodenal.

GIP inhibează de asemenea secreția gastrică și ar putea fi considerat ca un inhibitor fiziologic al secreției acide postprandiale, iar la ulceroși s-a dovedit că se descarcă în cantități mai mari ca la normali.

Motilina ar putea contribui de asemenea la producerea ulcerului duodenal prin stimularea evacuării gastrice, dar nu s-au semnalat diferențe între descărcările de motilină la normali și la cei cu ulcer duodenal.

Intervenția altor hormoni intestinali (bulbogastron, enterogastron) este doar ipotetică.

Concluzia numeroaselor cercetări asupra rolului hormonilor gastro-intestinali în patogenia ulcerului duodenal este încă neclară. Rolul cel mai important, deși încă insuficient precizat, pare a fi deținut de gastrină, dar trebuie ținut seama și de influențele stimulatoare și inhibitoare ale peptidelor și aminelor secretate de tractul intestinal.

### **Hormonii gastro-intestinali și adaptarea intestinului după rezecții**

Rezecția unui segment de intestin subțire este urmată de o serie de modificări adaptative, în special de hipersecreție gastrică și hiperplazia mucoasei intestinale sub sediul rezecției, astfel fiind mărită capacitatea de reabsorbție a intestinului restant. În cadrul acestor modificări adaptative s-a acordat un rol important gastrinei, hormon trofic al întregului tract digestiv și al principalelor glande anexe. Cercetări efectuate pe animale și om au demonstrat că după rezecția jejunală hipersecreția gastrică și hiperplazia celulelor parietale sînt consecința hipergastrinemiei. Administrarea parenterală de pentagastrină stimulează hiperplazia celulelor parietale și mărește sinteza de ADN în celulele fundice. Dar aceste rezultate experimentale, obținute cu pentagastrină, nu au putut fi reproduse la om prin gastrină (17), iar vagotomia și piloroplastia, deși



sînt urmate de hipergastrinemie, se însoțesc de atrofia mucoasei gastrice (19). Gastrina nu pare a deține un rol important în reacțiile adaptative intestinale după rezecțiile de intestin, acestea fiind posibil mediate de alți hormoni.

Rolul trofic al altor hormoni intestinali este încă nedovedit. În cazul tumorilor care secretă enteroglucagon, s-a constatat o hiperplazie a mucoasei, iar administrarea cronică de glucagon favorizează absorbția intestinală a aminoacizilor și glucozei. CCK, deși stimulează intens sintezele de ADN, ARN și proteine pancreatice, are doar un efect trofic redus asupra mucoasei duodenale și nu pare să intervină în procesele adaptative postrezecționale. Secretina are efect antitrofic asupra jejunului de șobolan, probabil prin acțiunea sa inhibitoare asupra descărcărilor de gastrină. S-au mai investigat rolul prolactinei, care stimulează creșterea hepatică și ar participa și la adaptările intestinale din timpul lactației.

### **Hormonii gastro-intestinali în boala celiacă**

Sediul leziunilor majore în boala celiacă — mucoasa intestinului subțire proximal — este și sediul major al absorbției principalilor principii alimentari, de aceea se admite că tulburările absorbției caracteristice acestei boli sînt consecința leziunilor structurale intestinale. Mai recent s-a dovedit însă că în patologia malabsorbției intervin și modificări ale secreției hormonilor intestinali (26).

La pacienții cu boală celiacă au fost evidențiate 3 anomalii digestive principale și anume: diminuarea contractilității biliare, diminuarea funcției exocrine a pancreasului ca răspuns la stimulii intraduodenali

și diminuarea motilității intestinale. Lipsa de contracție sau contracțiile lente ale colecistului, evidențiate prin colecistografie, au ca urmare stază în căile biliare. Răspunsul secretor pancreatic la stimuli duodenali este alterat la cei cu boală celiacă, fiind caracterizat prin scăderea secreției de lipază și, într-o măsură mai redusă, de amilază. Efectuarea testului de stimulare cu secretină-CCK la pacienți cu boală celiacă și diminuarea funcției pancreatice, nu a evidențiat o insuficiență pancreatică severă, tulburarea secreției exocrine pancreatice fiind nespecifică, deoarece este prezentă și în alte sindroame de malabsorbție și se datorează în special malnutriției (26).

S-a presupus că în patogenia acestor tulburări ar interveni și secretina și CCK, dar rezultatele determinărilor efectuate sînt încă neclare. Prin stimularea acidă s-a constatat că la pacienții cu boală celiacă se descarcă cantități mai scăzute de secretină decît la normali, deși nivelul bazal al hormonului este normal, în schimb, CCK, crescut în condiții bazale, prezintă creșteri mai reduse după un prînz gras, comparativ cu cele de la normali. Aceste cercetări au sugerat alterări ale responsivității celulelor țintă la hormonii intestinali, dar perfuziile cu secretină exogenă au demonstrat un răspuns secretor pancreatic normal, iar perfuziile cu CCK au dat rezultate incerte.

Datorită deficitului de enzime pancreatice și eliminărilor insuficiente de bilă în intestin, pacienții cu boală celiacă prezintă tulburări digestive, iar defectul de absorbție, care afectează în special lipidele, este datorat nu numai reducerii suprafeței absorbției, ci și anomaliilor secreției hormonilor gastro-intestinali.



## Hormonii gastro-intestinali și sindromul carcinoid

Carcinoamele pot apare în orice țesut derivat din endoderm. La nivelul intestinului subțire apar din celulele enterocromafine (celulele Kultzcisky-Masson), la tineri în special la nivel apendicular, reprezentând 90% din tumorile apendiculare, dar se mai găsesc și în intestinul subțire (25%), rect (7%), stomac (2—10%) etc., precum și în pancreas, ovar, bronhi. Obșnuit carcinoamele sînt tumori mici, de cele mai multe ori au aspect histologic benign, majoritatea sînt asimptomatice. Manifestările clinice apar doar cu ocazia unor complicații (obstrucții, ulceratii), sau iau forma sindromului carcinoid, caracteristic mai ales pentru tumorile jejunului sau ileonului metastazate în ficat.

Tumorile carcinoide conțin și eliberează în circulație o serie de substanțe biologice active (serotonină, 5-hidroxitriptofan, Kalikrenine, histamină, ACTH, substanță P etc.). Aceste diverse substanțe ajungînd la ficat sînt inactivate și ca urmare nu produc manifestări clinice, decît atunci cînd sînt descărcate în cantități prea mari și ajung în circulația sistemică.

Manifestările clinice apar intermitent cu ocazia alimentării, a ingestiei de alcool, a emoțiilor, sau consecutiv palpării tumorii, durează obșnuit cîteva minute și constau în: crize congestive localizate la față, gît și partea superioară a toracelui, crampe abdominale și diaree,

bronhoconstricție, hipotensiune, iar în cazuri avansate insuficiență de cord drept, leziuni cutanate pelagroide, ascită.

Rolul patogenetic cel mai important este atribuit serotoninei, care stimulează activitatea motorie intestinală explicînd diareea, produce proliferare fibroblastică și, în experiențe pe animale, a determinat leziuni endocardice cu deformarea valvelor pulmonare și tricuspid. Crizele vasomotorii și bronhoconstricția sînt atribuite histaminei și bradikininei, dar și substanței P, care se găsește în cantități crescute atît în sînge cît și în tumori. Leziunile cutanate sînt consecința carenței de vitamină PP, din cauza metabolizării unei cote mai mari de triptofan pe calea serotoninei, în dauna sintezei de nicotinamidă. Recent, s-a sugerat participarea prostaglandinelor în producerea tulburărilor motorii intestinale, deoarece perfuzia i.v. la om a PGE<sub>1</sub> produce crampe musculare și PGF<sub>2</sub> diaree, cele din seria F acționînd direct asupra musculaturii circulare intestinale și cele din seria E acționînd atît asupra musculaturii longitudinale cît și stimulînd fibrele colinergice intramurale.

Aceste cîteva exemple sugerează importanța deosebită a hormonilor gastro-intestinali în condiții fiziologice și în patologie. Introducerea unor noi metode mai adecvate de studiu, va demonstra fără îndoială implicarea vastă a acestui sistem neuroendocrin în patogenia și terapeutică multor boli digestive, metabolice, neuropsihice și vasculare (8).

### Bibliografie selectivă

1. BLACKBURN A. M., BLOOM S. R., EBEID F. H., RALPH D. N. — *Gut*, 1978, 19, 447.

2. BLOOM S. R., — *Dig. Dis.*, 1978, 23, 373.
3. BLOOM S. R., BLACKBURN A. M., BESTERMAN H. S., SARSON D. L., POLAK J. M. — *Diabetologia*, 1979, 15, 220.



4. BLOOM S. R., BRYANT M. G., ADRIAN T. E. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 13, suppl. 49, 24.
5. BLOOM J. C., CHRISTOFIDES N. D., BESTERMAN H. S. — *Gut*, 1978, 19, 959.
6. BLOOM S. R., POLAK J. M. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 401.
7. BROWN J. C., OTTE S. C. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 365.
8. BUCHANAN K. D. — *Clinics in Endocrin. Metab.*, 1979, 8, 2, 249.
9. CHAYVIALLE J. A. P., DESOS F. și colab. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 1, 13.
10. CREUTZFELDT W., EBERT R., WILLMS B., FRERIDES H., BROWN J. C. — *Diabetologia*, 1978, 14, 15.
11. DOMSCHKE W., LUX G. și colab. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 5.
12. FARRELL R. L., CASTELL D. D., McGUIRE J. E. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 415.
13. FLOYD J. C., jr. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 379.
14. GEPTS W., DeMAY J. — *Diabetes*, 1978, 27, 251.
15. GERICH J. E., LORENZI M. și colab. — *Metabolism*, 1975, 24, 175.
16. GREY N. J., KIPNIS D. M. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 827.
17. HANSEN O. H., PEDERSEN T., LARSEN J. K., REHFELD J. F. — *Gut*, 1976, 17, 536.
18. HAYES J. R., HENRY R. W. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 349.
19. HELANDER H. F. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 1 010.
20. HOLST J. J. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 413.
21. ISENBERG J., CSENDES A., WALSH J. H. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 655.
22. KEUPPENS F., WILLEMS G., VAN-STEENKISTE Y., WOUSSEN-COLLE M. C. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1978, 146, 400.
23. LUNDBAEK K., CHRISTENSEN S. E. și colab. — *Lancet*, 1976, 1, 215.
24. MALMSTROM J., STADIL F. — *Scand J. Gastroent.*, 1975, 10, 433.
25. McCRONAN M. V., POLAK J. M. și colab. — *Gut*, 1977, 18 A, 410.
26. McFARLAND R. J. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 331.
27. POLAK J. M., BLOOM S. R. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 313.
28. ROYSTON C.M.S., POLAK J. M. și colab. — *Gut*, 1978, 19, 789.
29. SHERWIN R. S., HENDLER R. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1977, 74, 348.
30. SIVE A., VINIK A., VAN TONDER S., LUND A. — *J. clin. Endocr.*, 1978, 47, 556.
31. VERNER J. V., MORRISON A. B. — *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 374.
32. WERMER P. — *Clinics in Gastroent.*, 1974, 3, 3, 671.

## Importanța intestinului subțire pentru digestie și absorbție

Intestinul subțire este sediul principal al proceselor cuplate de digestie-absorbție și de aceea este de presupus că în lipsa sa viața nu este posibilă, fapt confirmat de patologia clinică și de cercetările experimentale, care au precizat că pentru supraviețuire este necesară prezența a cel puțin 50 cm jejun-ileon, deci, a aproximativ 1/10 din lungimea normală a intestinului. Sub această valoare minimă supraviețuirea este posibilă numai în condițiile instituirii alimentației parenterale totale,

tehnică destul de dificil de realizat (3).

Reducerea lungimii intestinului subțire poate fi consecința a două situații complet diferite și anume: a excluderii anatomice ca urmare a rezecțiilor, mai mult sau mai puțin întinse, din cauza unor leziuni care au compromis viabilitatea unui segment intestinal (infarct mezenteric, volvulus intestinal, traumatism forte abdominal etc.), sau a excluderii funcționale consecutiv realizării chirurgicale a unui scurtcircuit in-

testinal (sunt jejuno-ileal) pentru tratamentul obezităților monstruoase, care pun în pericol viața prin riscul cardio-vascular (14, 3).

## Rezecțiile intestinale

Rezecțiile intestinale intervenții de necesitate în anumite condiții patologice, sînt urmate de o serie de tulburări, condiționate nu numai de lungimea segmentului rezecat, dar și de topografia sa, deoarece diferitele segmente intestinale nu au aceleași capacități funcționale (17).

## Rezecțiile intestinale masive

Rezecțiile intestinale masive, care depășesc 50% din lungimea totală a intestinului, provoacă perturbările cele mai grave (11). Aprecierea lungimii segmentului rezecat este obișnuit foarte dificilă, mai ales în condițiile de urgență în care se practică obișnuit aceste intervenții chirurgicale. Deși se admite în general că 50% din lungimea intestinului subțire reprezintă aproximativ 2 m, o serie de cercetări au evidențiat că lungimea intestinului prezintă mari variații individuale. Astfel, un studiu efectuat pe 502 autopsii găsește o lungime medie a intestinului subțire de 657 cm, cu limite extreme între 305 și 1 220 cm, măsurătorile efectuate pe un lot de 32 pacienți cu ocazia intervențiilor chirurgicale abdominale obțin o medie de 643 cm și valori limită de 400 și, respectiv, 846 cm, iar prin tehnica intubației lungimea medie a fost de 261 cm și limitele extreme 206 și 329 cm. Aceste variații atît de mari demonstrează că este mai important să se cunoască lungimea intestinului rămas pe loc decît cea a segmentului rezecat (3).

Tabloul clinic al rezecțiilor intestinale, care depășesc 50% din lungimea totală, este dominat în perioada imediat postoperatorie de diaree, care ajunge la eliminări de 5—8 l/24 ore și provoacă pierderi importante hidro-electrolitice și scăderi ponderale, care pot ajunge în 2—3 luni la 20 kg. În această perioadă, care are o durată variabilă între 15—20 zile (la cei care au suferit rezecții jejunale și la vîrstnici) și 2—6 luni, pacienții trebuie supuși unei supravegheri stricte și competente, de obicei în servicii de terapie intensivă, pentru a se preveni denutriția și mai ales dezechilibrele hidro-electrolitice.

În perioada de adaptare, care începe după 2—6 luni postoperator, intestinul prezintă încă multiple limitări ale capacității sale funcționale și de aceea se încearcă a se stimula readaptarea sa funcțională prin metode dietetice, iar pentru anumiți constituenți se recurge încă la calea parenterală. În această perioadă, diareea este aproape constantă, dar importanța ei este diferită în cazurile în care s-a practicat doar rezecția de intestin subțire, comparativ cu cele în care a fost necesară și asocierea unei hemicolectomii drepte (7). Astfel, pe două loturi de bolnavi care au suferit rezecții intestinale de lungimi similare, la cei la care s-a rezecat numai intestinul subțire diareea a fost în medie de 410 ml/24 ore, pierderile de  $\text{Na}^+$  de 19 mEq și cele de  $\text{K}^+$  de 20 mEq, în timp ce la cei care au suferit rezecții intestinale și hemicolectomie dreaptă diareea a fost în medie de 906 ml/24 ore, pierderile de  $\text{Na}^+$  de 57 mEq și cele de  $\text{K}^+$  de 40 mEq. Rezecțiile întregului ileon și colon, dar cu menținerea jejunului, au produs o diaree de 2 200 ml/24 ore, cu pierderi de  $\text{Na}^+$  de 280 mEq și de  $\text{K}^+$  de 52 mEq.



Aceste diferențe sînt consecința pierderii funcției colonice de recuperare a apei și electroliților, dar și a efectului diareigen al sărurilor biliare ajunse în mari cantități în colonul stîng, atunci cînd s-a asociat hemicolecctomia dreaptă. Pierderile masive hidro-electrolitice determină depleție cronică hidro-electrolitică, însoțită de acidoză hipercloremică. Concomitent, este alterată și absorbția principiilor alimentari, ceea ce are ca urmare instalarea unui sindrom carențial complex.

Absorbția lipidelor este profund tulburată, mai ales după rezecții largi ileale, nu atît ca urmare a malabsorbției propriu-zise, cît datorită maldigestiei din cauza scăderii pool-ului sărurilor biliare și a perturbării florei microbiene. Steatoreea este variabilă în funcție de prezența sau absența ileonului, la lungimi similare de intestin rezecat reprezentînd 72% din cantitatea totală de lipide ingerate la cei la care s-a practicat rezecția ileonului și a valvei ileocecale și numai 22% cînd ileonul a rămas pe loc. În cazurile în care nu au fost rezecați ultimii 40 cm de ileon, steatoreea a fost de 10% din ingesta, iar cînd numai jejunul a rămas pe loc steatoreea a variat între 30 și 100% din ingesta. Aceste diferențe se explică prin rolul major al ileonului în absorbția sărurilor biliare, de care depinde în cea mai mare măsură absorbția intestinală a grăsimilor. În cazul rezecțiilor ileale malabsorbția sărurilor biliare, urmată de eliminarea lor crescută în scaune, determină scăderea pool-ului de săruri biliare și a nivelului lor intrajejunal sub concentrația critică micelară necesară absorbției lipidelor (10) (a se vedea „Digestia și absorbția lipidelor”). Steatoreea agravează diareea, deoarece ajungerea în colon a unor cantități crescute de acizi grași inhi-

bează absorbția de apă și electroliți (7). Tulburările metabolismului lipidic produc hipolipidemie, prin scăderea trigliceridelor și a fosfolipidelor, neconcordanță cu importanța steatoreei, și mai ales hipocolesterolemie masivă. Concomitent, este alterată și absorbția vitaminelor liposolubile, cu tulburări consecutive ale metabolismului fosfocalcic (hipovitaminoză D), cu „hipoprotrombinemie” (hipovitaminoză K), prezentă la 1/3 din pacienți în primul an după operație și la 1/2 în cel de al doilea an, dar neînsoțită de un sindrom hemoragic (10).

Creatoreea este foarte frecventă la cei care au suferit rezecții masive intestinale, la pacienții la care s-a păstrat doar jejunul atîngînd 8—10 g/24 ore, deci, aproape 100% din ingesta. Faptul că în scaun se găsesc peste 50% polipeptide, confirmă că în aceste condiții digestia proteinelor are loc, dar este profund alterată absorbția produșilor de digestie. Alteori creatoreea este paralelă cu steatoreea, la rezecții similare ca lungime valoarea creatoreei depinzînd de prezența sau absența ileonului, unde se realizează obișnuit absorbția aminoacizilor. Astfel, la un lot de operați la care ileonul a rămas pe loc creatoreea medie a fost de 3,2 g/24 ore, iar după ablații ileale a fost de 7,9 g/24 ore. Parte din N fecal provine în aceste condiții și din enteropatia exsudativă și din degradarea celulelor intestinale, a căror descuamare este intensificată sub acțiunea sărurilor biliare neresorbite ajunse în colon. În cazul cînd nu sînt compensate printr-un aport proteic corespunzător, pierderile azotate determină hipoalbuminemie, topirea maselor musculare și scăderea ureei urinare.

Absorbția glucidelor este alterată proporțional cu lungimea intestinului

lui rezeat. Ca urmare, încărcarea orală cu glucoză determină curbe plate sau turtite, iar testul cu xiloză arată valori foarte scăzute (xilozemie sub 250 mg/1 la 2 ore și xilozurie sub 6 g la 5 ore) (3). Lactoza nu se absoarbe din intestin și de aceea provoacă diaree. Glicemia bazală nu este însă modificată, datorită stimulării gluconeogenezei (5).

Anemia este foarte frecventă după rezecții intestinale largi, dar de obicei este moderată din cauza terapiei antianemice aplicate. Cauzele anemiei sînt multiple și intricate, mai importante fiind: denutriția proteică, hiposideremia, scăderea siderofilinei serice, malabsorbția acidului folic (mai ales după rezecții jejunale) și a vitaminei B<sub>12</sub> (consecutiv rezecțiilor ileale), aceasta din urmă agravată de pululația microbiană.

Absorbția metalelor bivalente (calciul, magneziul, zincul, cuprul) se face de asemenea deficitar și, ca urmare, concentrația lor serică scade. Manifestările clinice sînt însă reduse, depinzînd mai ales de scăderea Ca<sup>2+</sup> și a Mg<sup>2+</sup> (tetania), sau de cea a Ca<sup>2+</sup> și a vitaminei D (osteoporomalacie).

În afara acestor consecințe directe ale rezecțiilor masive de intestin subțire, trebuie menționate și o serie de consecințe indirecte, prezente cu o intensitate mai redusă și la cei care au suferit rezecții mai puțin largi de intestin. Dintre acestea menționăm: pulularea microbiană intraluminală, tulburările metabolismului sărurilor biliare, modificările motricității și secreției gastrice, hiperoxaluria și calculoza oxalică.

— Modificările florei bacteriene a intestinului subțire sînt aproape constant prezente cînd rezecția intestinală a înlăturat și valva Bauhin. În condiții fiziologice, flora mi-

crobiană este foarte rară în jejun, crește în ileon, mai ales în ileonul terminal și atinge niveluri foarte ridicate în cec. După rezecții ileale are loc o pululare microbiană intensă (10<sup>-9</sup>/ml în ileon, 10<sup>-6</sup>/ml în jejun), mai ales cu germeni coliformi, enterobacterii și lactobacili. În schimb, după rezecții jejunale scurte echilibrul ecologic intestinal nu este perturbat, dacă prin intervenția efectuată nu a rezultat o ansă oarbă. Dezechilibrul microbian după rezecții intestinale nu este doar consecința înlăturării valvei ileocecale, dar și a tratamentelor intense și repetate cu antibiotice, a diminuării capacităților imunitare din cauza denutriției, a alterărilor motricității etc. Consecințele pululării microbiene constau în: carența de vitamină B<sub>12</sub> și acid folic, transformarea acizilor aminați aromatici în produși neutilizabili și mai ales alterări structurale ale acizilor biliari, care provoacă steatoree, hidroxilarea acizilor grași și transformarea lor în produși cu acțiune laxativă, care produc diaree colică și lezarea directă a mucoasei intestinale prin germeni, toxine și/sau subproduși (acizi biliari liberi, acizi grași dehidroxilați etc.). De aceea, pulularea microbiană trebuie combătută prin antibioterapie adecvată, pe baza determinării sensibilității germenilor izolați, în caz contrar contribuind, prin efectele nocive menționate, la agravarea malnutriției pacientului (12).

— Tulburările metabolismului sărurilor biliare sînt consecința pierderii lor exagerate prin scaun. În condiții fiziologice pierderile zilnice de săruri biliare prin scaun sînt de aproximativ 600 mg, pierderi total compensate de sinteza hepatică ce poate acoperi pierderi de pînă la 20% din pool-ul total (3—5 g). Sărurile biliare sînt reabsorbite în



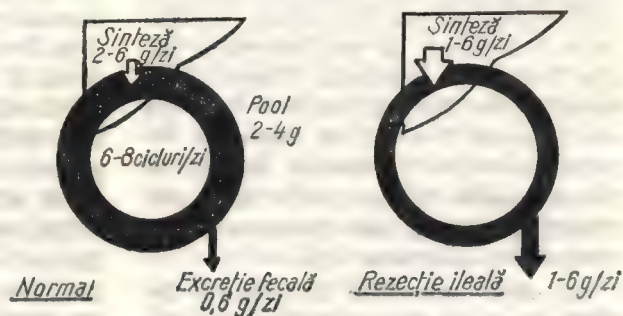
proporție de 80% în intestinul subțire și 20% în colon. În jejun se absoarbe prin difuziune pasivă o cantitate redusă, în special de acid chenodeoxicolic și mai puțin acid colic și numai sub formă de glicino-conjuzați, în timp ce în ileon resorbția este activă, intensă și constă în acizi colic și deoxicolic, exclusiv sub formă de taurinoconjuzați. Rezecțiile masive de intestin subțire produc, încă din perioada imediat postoperatorie, pierderi importante de săruri biliare, care scad *pool*-ul total și concentrația lor intrajeunală la valori de 1—3  $\mu\text{m/ml}$  (normal 6—12  $\mu\text{m/ml}$ ), sub nivelul critic micelar și produc maldigestie lipidică (fig. 169). Sinteza hepatică de acizi biliari fiind continuă, iar ciclul enterohepatic al acestora fiind mai rar noaptea și pierderile lor mai reduse, grăsimile vor fi mai bine hidrolizate dimineața (cel puțin în primele 30 de minute) decât seara. În colon se absorb doar aproximativ 20% din sărurile biliare, în special acid deoxicolic, rezultat din acidul colic sub influența florei colonice.

absorbite și de aceea alterează mucoasa și îi diminuează capacitatea de absorbție, concomitent stimulând motilitatea colică și scăzând timpul de contact (13).

În rezecțiile ileale asociate cu hemicolectomie dreaptă pierderile de săruri biliare cresc și mai mult, în special ca urmare a pululării microbiene intraluminală, care stimulează deconjugarea și dehidroxilarea sărurilor biliare, procese care au loc obișnuit în colon. Deconjugarea eliberează acizii biliari din combinațiile lor cu glicina și taurina, iar acizii biliari liberi scad solubilitatea lipidelor, deoarece nu formează miceli și în același timp alterează și funcționalitatea mucoasei, iar dehidroxilarea transformă acizii colic și chenodeoxicolic în acid deoxicolic și, respectiv, acid litocolic, care sînt puțin absorbabili și de aceea vor mări pierderile de acizi biliari.

Malabsorbția sărurilor biliare, cu atît mai gravă cu cît rezecțiile au fost mai largi, mai ales dacă rezecția ileală a fost asociată și cu hemicolectomie dreaptă, determină o serie de tulburări ale metabolismu-

Fig. 169 — Schema circulației enterohepatice a sărurilor biliare în condiții normale și după rezecție ileală, cînd se produce creșterea excreției și scăderea *pool*-ului lor (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1979).



După rezecțiile ileale există malabsorbție de săruri biliare, chiar dacă colonul este prezent, deoarece, neabsorbite din cauza lipsei ileonului, sărurile biliare ajung în colon în cantități crescute care nu pot fi

lui acizilor biliari, atît cantitative (accelerarea *turnover*-ului, diminuarea *pool*-ului), cît și calitative (diminuarea sărurilor din colon, creșterea acizilor liberi). Aceste tulburări, la rîndul lor, vor altera diges-

tia lipidică în jejun, vor provoca diaree hidro-electrolitică și enteropatie exsudativă în colon, iar la nivel hepato-biliar vor favoriza producerea litiazei biliare prin hipocolesterolemie și întreruperea ciclului enterohepatic al acizilor biliari. (9). Diareea, prezentă în cazul rezecțiilor intestinale întinse, în condițiile unor pierderi importante și rapide de săruri biliare și ale scăderii *pool*-ului lor și al cantității care ajunge în colon, este consecința malabsorbției sărurilor biliare din cauza importanței rezecției, al efectului laxativ al acizilor grași hidroxilați etc.

Litiaza biliară, prezentă la aproximativ 30% din pacienții cu rezecții ileale întinse — frecvență care crește cu timpul de la intervenție — este consecința secreției unei bile litogene, din cauza alterării circuitului enterohepatic al sărurilor biliare. (9)

— Tulburările motricității și secreției gastrice după rezecții intestinale largi au fost descoperite experimental și ulterior au fost evidențiate și la om. Astfel, la șobolan și cîine rezecțiile intestinale înalte diminuează ușor tranzitul global, iar rezecțiile joase, mai ales asociate cu înlăturarea valvei ileocecale, accelerează tranzitul. La om rezecțiile ileale întinse diminuează timpul de tranzit intestinal al bariului la 1 1/2 ore (normal 3 ore), iar dacă s-a rezecat și valva ileocecală timpul de tranzit scade la mai puțin de o oră, tranzitul unui prinz alimentar fiind probabil și mai scurt. (3)

La cîine rezecțiile intestinale întinse produc constant hipersecreție gastrică imediată, care nu se modifică cu timpul. (6) Această tulburare a fost semnalată rar și la om, cu o intensitate mai redusă, dar cînd apare este foarte refractară la tratament. Semnalată la 1 din 3 paci-

enți care au suferit rezecții intestinale largi, încă din perioada imediat postoperatorie, hipersecreția gastrică nu este corelată cu frecvența și gravitatea cu lungimea intestinului rezecat și dispare de obicei după aproximativ 2 săptămîni. Persistența cronică a hipersecreției gastrice ar fi prezentă doar la 10—20% din operați, cantitățile secretate spontan putînd depăși chiar 2 1/2 ore și putînd provoca ulcere duodenale sau hemoragii digestive gastro-duodenale, vome, accentuarea diareei, maldigestie prin acidificarea pH-ului intestinal, care inhibează enzimele intraluminale și malabsorbția prin alterările mucoasei intestinale. Nu se cunoaște mecanismul acestei hipersecreții gastrice acide, unii autori o atribuie înlăturării unor celule care secretă inhibitori ai secreției gastrice, alții stimulării secreției de gastrină (G-34), sau alterării inactivării hormonului (care este degradat în special în rinichi), alții stimulării vagului, deși la cîine vagotomia nu a avut nici un efect util, iar alții unui factor stimulant încă necunoscut. (6)

— Hiperoxalurie, permanentă la cei cu rezecții ileale sau colice, este cauza determinantă a calculozii oxalice, frecvent observată la acești pacienți (7—10% din cazuri). În condiții fiziologice oxalatul din alimente este puțin absorbit din intestin, deoarece se combină cu calciul, formînd cristale insolubile de oxalat de calciu, care se elimină prin fecale. La cei cu rezecții intestinale acizii grași rezultați prin hidroliza lipidelor sînt puțin absorbiți din cauza scăderii *pool*-ului de săruri biliare și, avînd o afinitate mai mare decît acidul oxalic pentru calciu și magneziu, se combină cu aceste metale formînd săpunuri. Ca urmare, în lumenul intestinal rămîne o cantitate



tate crescută de acid oxalic liber, care se absoarbe mai ales în colon, ajungând în urină în cantități crescute. (15)

Parte din oxalatul urinar provine însă din metabolismul endogen, ca urmare a tulburării ciclului enterohepatic al acizilor biliari. Deci, la cei cu rezecții întinse intestinale hiperoxaluria este atât de proveniență alimentară (70 mg/24 ore) cât și endogenă (30 mg/24 ore) (3).

Rezecțiile masive de intestin, mai ales dacă se asociază și cu hemicolectomie dreaptă, provoacă o malabsorbție importantă care afectează toți constituenții chimului intestinal și care se datorează, în parte, diminuării suprafeței mucoasei intestinale și, în parte, unor efecte indirecte care alterează și mai mult malabsorbția propriu-zisă, în special tulburării metabolismului acizilor biliari. De aceea, în timpul fazei de adaptare, bolnavul trebuie să rămână sub o atență supraveghere medicală și să i se prescrie un tratament dietetic și medicamentos, care să minimizeze efectele nocive ale intervenției și să stimuleze adaptarea funcțională a intestinului.

După aproximativ un an de la intervenție mulți dintre cei cu rezecții intestinale masive ajung într-o fază de echilibru, putând să ducă o viață mai mult sau mai puțin normală, dar cu un regim alimentar controlat (8). Prin testele de absorbție (testul cu xiloză, încărcarea orală cu glucoză) se constată o ameliorare netă a absorbției glucidelor, în timp ce absorbția lipidelor și a protidelor nu se corectează decât inconstant, cu toate că steatoreea și creatoreea scad masiv consecutiv tratamentului aplicat; de asemenea, nu se normalizează nici absorbția vitaminei B<sub>12</sub> și nici diareea apoasă și pierderile sodate. Ameliorarea funcțiilor diges-

tive prezintă mari variații individuale, dar numai rare ori după rezecții intestinale masive se poate reveni la o alimentație obișnuită.

Cercetările efectuate pe animale și pe oameni, care au suferit rezecții intestinale întinse, au demonstrat că adaptarea intestinului restant este atât morfologică cât și funcțională (8). La șobolan și cîine rezecția intestinală este urmată de lărgirea calibrului intestinal și de hipertrofia mucoasei intestinului subjacent, tradusă prin creșterea dimensiunilor vilozităților și a lungimii criptelor, creșterea numărului microvililor pe celule și a numărului celulelor epiteliale, accelerarea vitezei regenerării celulare. Aceste modificări morfologice se produc mai ales dacă, după rezecție, animalul este hrănit pe gură și sînt mai reduse dacă alimentația se face parenteral, ceea ce sugerează că trecerea chimului alimentar ar stimula secreția unui „factor intestinal de creștere”, poate un hormon polipeptidic gastro-intestinal (enteroglucagonul?). La om examenele radioscopice au evidențiat dilatația anselor subjacente și alungirea intestinului opacifiat, demonstrînd o modificare a tonusului musculaturii intestinale, în timp ce cercetările histologice nu au evidențiat modificări ale mucoasei intestinale atât de nete ca la animale. Pe plan funcțional, s-a constatat însă creșterea progresivă a capacității de absorbție a glucozei, probabil, consecutiv stimulării activității transportorilor intracelulari. Limitele adaptării sînt determinate de lungimea intestinului rezecat și de topografia sa, rezecțiile intestinului distal, mai ales însoțite de suprimarea valvei ileocecale, fiind mult mai greu suportate comparativ cu cele ale intestinului proximal (8).

## Rezecțiile intestinale scurte

Rezecțiile intestinale scurte (sub 1' m) sînt bine suportate, lungimea totală a intestinului subțire fiind mult supradimensionată față de necesitățile normale ale digestiei și absorbției. Consecințele diferă însă în funcție de sediul segmentului rezecat.

Rezecțiile scurte ale intestinului superior sau mijlociu nu influențează semnificativ absorbția intestinală, deși jejunul este sediul celor mai importante procese de digestie-absorbție, iar pentru anumiți constituenți este considerat ca locul de elecție al absorbției (fier, calciu, folati etc.). Aceasta se datorează faptului că ileonul poate suplini pierderea jejunului și este segmentul intestinal unde are loc exclusiv resorbția acizilor biliari și a vitaminei B<sub>12</sub>. Rezecțiile jejunale scurte nu sînt urmate de diaree, steatoree sau creatoree, eliminările de sodiu prin fecale sînt normale, iar cele de potasiu, deși uneori ușor crescute, nu se însoțesc de semnele hipokaliemiei (excepție făcînd afecțiunile care lasă sechele ca: boala Crohn, enterita actinică etc.). Absorbția fierului, calciului și folatilor se face obișnuit normal, iar scăderile sideremiei și folatemiei bazale nu se datorează malabsorbției (folemia provocată fiind normală la 50% din pacienți). Testele cu xiloză și lactoză sînt în general normale, starea generală nu este alterată.

Rezecțiile scurte pure ale intestinului inferior sînt de asemenea bine suportate, diareea este rară și nu provoacă pierderi importante de Na<sup>+</sup> sau K<sup>+</sup>, steatoreea se menține în limite normale, cu toate că ar trebui să fie crescută, deoarece la acești pacienți au loc pierderi de săruri biliare, reabsorbția acestor constituenți avînd loc exclusiv în ileon. Dar

sintezele hepatice crescute de acizi biliari mențin în limite normale pool-ul acizilor biliari și ca urmare este depășită concentrația micelară critică. Doar în cazul unor pululări microbiene excesive, sau al incapacității hepatice de a mări sintezele de acizi biliari la nivelul pierderilor, se produce steatoree. Singura perturbare frecventă a rezecțiilor ileale pure este malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>, evidențiată și prin testul Schilling, care este cu atît mai alterat cu cît lungimea ansei rezecate este mai mare și dimensiunile ileonului terminal restant mai mici.

Rezecțiile scurte ale intestinului inferior, însoțite de suprimarea valvei ileocecale și de hemicolectomie dreaptă, au consecințe mult mai severe, datorită în special pierderii funcțiilor colonului. Diareea, intensă încă din perioada imediat postoperatorie, deși se atenuază ulterior, a persistat la 1 din 2 operați, greutatea medie a scaunului a fost de 350 g/24 ore, pierderile de Na<sup>+</sup> de 25 mEq și cele de K<sup>+</sup> de 20 mEq. Steatoreea, prezentă la jumătate din operați, moderată la 25% și importantă la 25%, la care s-a notat și o importantă pululare microbiană, se datorează în primul rînd incapacității hepatice de a stimula sinteza de acizi biliari la nivelul pierderilor prin scaun, urmată de scăderea pool-ului sărurilor biliare și de diminuarea concentrației lor intraluminale sub nivelul micelar critic. O dovadă în plus pentru rolul pierderilor de acizi biliari în patogenia steatoreei, este agravarea acestei tulburări consecutiv administrării de colestiramină, un chelator al sărurilor biliare, care mărește eliminarea lor prin scaune.

Absorbția sărurilor biliare scade proporțional cu lungimea de intestin rezecată, fiind considerabil redusă



după rezecții de peste 60 cm. Rezecțiile ileale de 40 cm soad intens reabsorbția acidului colic, dar ficatul poate compensa aceste pierderi și ca urmare *pool*-ul total al acizilor biliari nu se va modifica, în schimb, se va schimba raportul lor prin diminuarea *pool*-ului colaților neînsoțită de variații ale celui al chenodeoxicolaților, ceea ce va avea ca urmare creșterea concentrației jejunale a glicinodeoxicolaților la 30—70% (normal 20—30%). Această diferență ar putea fi consecința absorbției mai ușoare a acidului chenodeoxicolic în jejun, prevenind astfel malabsorbția sa ileală. În cazul cînd rezecției ileale i se asociază și o rezecție colică, *pool*-ul acidului chenodeoxicolic cade la zero, ca rezultat al suprimării absorbției sale în ileonul terminal și colon, iar raportul dintre sărurile biliare glicinoconjugate și cele taurinoconjugate crește la 10—20 (normal 2—5), fie datorită rezorbției glicinoconjugatilor în jejunul rămas pe loc, în timp ce taurinoconjugatii se absorb mai ales în ileon, fie ca urmare a faptului că taurina se găsește în cantități mai reduse decît glicina din cauza malabsorbției aminoacizilor. În toate aceste cazuri sinteza crescută hepatică de săruri biliare se evidențiază prin scăderea colesterolemiei.

Creatoarea, normală la 1/2 din rezecții, moderată la 1/3 și severă la 1/3, este consecința lezării mucoasei intestinale de către sărurile biliare, urmată de pierderea de proteine plasmatice și de intensificarea descuamărilor epitelului intestinal. Dovada acestui mecanism este diminuarea creatoreei sub influența colestiraminei, care suprimă efectul diareto-gen al sărurilor biliare. Hipoalbuminemia, consecutivă pierderilor de proteine plasmatice în lumenul intestinal, nu este prea frecventă.

Testul cu xiloză este alterat la jumătate din rezecați, probabil, în special din cauza degradării zahărului în lumenul intestinal ca urmare a perturbării florei bacteriene.

Sideremia și folatemia bazală sînt scăzute, mai puțin din cauza malabsorbției și mai probabil ca urmare a inflamației mucoasei și a altor factori, iar hipocalcemia este consecința hipoalbuminemiei. Testul Schilling este frecvent tulburat, atît din cauza malabsorbției vitaminei B<sub>12</sub>, cît și a consumului ei de către flora bacteriană.

Rezecțiile intestinale scurte, atît de jejun cît și de ileon, sînt în general bine suportate, tulburări mai severe producînd doar asocierea rezecției ileale cu hemicolectomia dreaptă mai mult sau mai puțin întinsă. Dar și în aceste cazuri, consecințele sînt mai degrabă ale efectelor indirecte, menționate anterior, decît ale diminuării lungimii intestinale.

### Scurtcircuitul jejuno-ileal

Scurtcircuitul jejuno-ileal, preconizat pentru tratamentul obezităților monstruoase, exclude aproape total intestinul subțire, anastomozînd aproximativ 30 cm jejun cu 20 cm ileon. Astfel, cea mai mare parte a alimentelor ingerate, de altfel fără nici o restricție, nu mai sînt digerate și absorbite, ci se elimină prin scaun (1). Această intervenție chirurgicală, grevată de o mortalitate imediată ridicată (1,6—4,1%) și de numeroase complicații severe postoperatorii, pentru a fi eficientă trebuie să excludă aproximativ 90% din totalul intestinului subțire. Continuitatea digestivă se restabilește prin anastomoză termino-laterală sau termino-terminală, segmentul intestinal exclus fiind anastomozat

cu cecul, transversul sau sigmoidul. În funcție de lungimea jejunului sau a ileonului anastomozate, se diferențiază mai multe tipuri și anume: tipul I, în care jejunul este mai lung, tipul III în care se menține mai mult ileon și tipul II în care cele două segmente sînt egale (3).

Consecințele acestei intervenții chirurgicale, care realizează un sindrom de malabsorbție iatrogenică, cu consecințe uneori atît de grave încît trebuie reintervenit pentru refacearea circuitului digestiv normal, sînt pe de o parte determinate de diminuarea suprafeței absorbante și pe de altă parte de influențele exercitate asupra altor segmente digestive și asupra florei endoluminale.

Modificările mucoasei intestinului menținut în funcție, studiate pe animale morfometric, radiologic, histologic, enzimologic sugerează instalarea unei hipertrofii, care ar mări în timp capacitatea de absorbție. Dar rezultatele obținute sînt variabile, mai ales cele enzimologice, de aceea se admite că procesul de adaptare morfologică și funcțională este inconstant, variabil, și destul de slab. De altfel perfuziile intestinale cu leucină și glicilleucină, maltoză și glucoză nu au evidențiat ameliorări obiective ale absorbției, în schimb, absorbțiile segmentare ale galactozei și alaninei, precum și cele ale glucozei în concentrații crescute au sporit-o semnificativ. Mucoasa intestinului exclus din circuit tinde să se atrofieze, mai ales la distanță de sediul anastomozei.

Secreția gastrică bazală, dar nu și cea stimulată, crește inconstant și întotdeauna moderat după șunturi jejunale-ileale. Paralel crește moderat și gastrinemia bazală și postprandială. Aceste modificări, care ar putea prelungi secreția acidă postprandială, nu par a deține nici un rol în mecanismul malabsorbției și nici în

producerea de ulcere gastro-duodenale.

Sinteza hepatică de acizi biliari este intensificată, mai ales după șunturile jejunale-ileale de tipul I, care, excluzînd cea mai mare parte a ileonului — sediul principal al reabsorbției acizilor biliari —, determină pierderi importante ale acestor constituenți prin scaun și tulburări ale metabolismului lor din cauza pululării bacteriene. Intensificarea compensatorie a sintezei hepatice de acizi biliari scade constant colesterolemia și crește raportul glicino/taurinoconjugati și raportul acizi biliari primari/acizi biliari secundari. După șuntul jejunale-ileal tip I, *pool-ul* acidului colic nu se modifică, în schimb, scade după anastomoza tip III.

Consecutiv acestor tulburări ale metabolismului acizilor biliari, crește concentrația biliară a colesterolului, existînd riscul litiazei biliare, de altfel greu de apreciat deoarece aproximativ 1/3 din obezii operați au litiază, crește concentrația plasmatică a acizilor chenodeoxicolic și litocolic, substanțe cu acțiuni hepatotoxice, scade concentrația duodenală de săruri biliare și, consecutiv, se reduce la jumătate solubilitatea micelară a lipidelor, ajunge în colon un exces de săruri biliare și acizi grași liberi, provocînd iritații și alterînd absorbția (4, 10).

Secreția pancreatică externă este de asemenea alterată, mai ales din cauza depleției proteice, care urmează intervenției. În primul an postoperator scade semnificativ atît activitatea amilazică cît și cea lipazică, după care aceste tulburări secretorii se corectează, excepție făcînd șunturile tip III, în care segmentul jejunale fiind foarte scurt nu poate elibera cantitățile necesare de hormoni pancreatostimulanți.

Motricitatea gastrică nu pare modificată, dar timpul oro-cecal al



tranzitului baritat este doar de 10—20 minute în primele luni postoperator. În al doilea an timpul de tranzit oro-cecal în şunturile termino-laterale se alungeşte, capul coloanei baritate ajungând la cec în 45—120 minute, iar coada ei după 210—300 minute. Uneori se constată radiosopic un reflux baritat în segmentul intestinal exclus, care ar minimaliza malabsorbţia în şunturile jejuno-ileale termino-laterale.

Proliferarea florei bacteriene anerober în segmentul intestinal exclus, în afară de producerea unei diarei severe cu enteropatie exsudativă, ar mai produce: megacolon şi sindrom de pseudoocluzie colică, poliartrită, leziuni hepatice etc. Proliferarea microbiană în segmentul intestinal funcţional este excepţională în şunturile jejuno-ileale termino-terminale şi înconstanţă în cele termino-laterale. Deşi insuficienţa biliopancreatică, excluderea unei regiuni masive secretantă de IgA şi depleţia proteică ar trebui să favorizeze proliferarea bacteriană, testul cu glicocolat marcat cu  $^{14}\text{C}$ , sau dozarea acizilor biliari liberi în duoden, nu au dat rezultate convingătoare. De altfel tratamentele cu antibiotice nu au avut nici o influenţă asupra steatoreei, dar în şunturile jejuno-ileale termino-laterale au ameliorat absorbţia vitaminei  $\text{B}_{12}$ .

Şunturile jejuno-ileale influenţează şi descărcările postprandiale de hormoni gastro-intestinali, răspunsul gastrinic crescând de două ori, cel neurotensinic de 8 ori, cel enteroglucagonic de 16 ori, în timp ce descărcările insulinice şi de polipeptid pancreatic nu s-au modificat, iar cele de GIP au scăzut la  $1/5$  (3).

Consecinţele acestor multiple tulburări ale şunturilor jejuno-ileale sînt multiple şi complexe (2). În primele săptămîni se instalează o diaree severă (5—15 scaune lichide pe zi),

care necesită instituirea unui tratament de încetinire a tranzitului intestinal. După 2—5 luni la majoritatea operaţiilor — mai precoce la cei cu şunt jejuno-ileal termino-lateral — numărul scaunelor scade sub 5 pe zi, mai ales dacă regimul alimentar conţine cantităţi reduse de lipide, lactoză, fibre. În timpul celui de al doilea an de la operaţie, în condiţiile unui aport lipidic normal, greutatea scaunului a fost în medie de 500 g/24 ore.

Efectuarea diverselor teste de absorbţie a precizat existenţa de modificări variate. Astfel testul cu xiloză este constant alterat, ca urmare a diminuării suprafeţei absorbante şi nu se ameliorează nici în anul al doilea postoperator (după 5 ore xilozuria fiind de 1—3 g).

Testul Schilling arată tulburări de absorbţie, mai ales cînd lungimea ileonului restant este sub 25 cm. Aceste tulburări tind să se amelioreze după un an de la intervenţie, spontan în şunturile jejuno-ileale termino-terminale, sau sub influenţa antibioterapiei în cele termino-laterale. Curbele hiperglicemice prin administrare orală de glucoză şi, mai ales de lactoză, sînt turtite. Pierderile de lipide în fecale, prezente la aproximativ 95% din operaţi, sînt de obicei mai mari de 20% din ingesta şi nu par a se ameliora postoperator, ele depinzînd în primul rînd de pierderile de săruri biliare prin scaun, ca şi în cazul rezecţiilor ileale întinse. Pierderile azotate prin fecale sînt de asemenea crescute, depinzînd de conţinutul lipidic al raţiei alimentare, iar dozările aminoacizilor serici după ingestia de proteine evidenţiază tulburări profunde ale absorbţiei lor. De asemenea este alterată absorbţia vitaminei D şi a calciului.

Pierderea în greutate, care de obicei în primele 6 luni după operaţie

ajunge la aproximativ 30% din greutatea preoperatorie și apoi se stabilizează în cursul celui de al doilea an, este consecința în primul rând a scăderii aportului alimentar, din cauza grețurilor și a vărsăturilor, dar mai ales a diareei imperioase, provocată de grăsimi și lactate și a flatulenței produsă de glucide (2).

Malabsorbția intestinală și aportul alimentar scăzut se repercutează în primul rând asupra metabolismului proteic, în primele luni postoperator producându-se scăderea masei de țesut slab și modificări ale profilului aminoacizilor serici similare celor din Kwashiorkor. Aceste modificări sînt de obicei moderate și reversibile prin mărirea aportului proteic. Steatoza moderată hepatică prealabilă intervenției se accentuează în primele săptămîni postoperator, apoi regresează lent, pe măsura creșterii capitalului proteic. La aproximativ 5% din operați se produce ciroză hepatică, în patogenia căreia, în afara carenței proteice, intervin și anumiți factori hepatotoxici încă necunoscuți. Capitalul hidric și sodic al organismului nu este modificat după instituirea de șunturi jejuno-ileale, în schimb, se produce frecvent depleție potasică, cu hipokaliemie și chiar cu manifestări clinice acute. De asemenea, s-a observat și o tendință la acidoză metabolică, probabil consecutivă alterării funcțiilor tubulare renale. Diminuarea concentrației serice a fierului și a folatilor, mai tirziu și cea a vitaminei B<sub>12</sub>, ar trebui să determine anemii carentiale, mai ales că există concomitent și o depleție proteică

importantă. Cu toate acestea frecvența anemiilor este sub 3%. Malabsorbția de calciu și vitamină D provoacă perturbări profunde ale metabolismului fosfocalcic. Calcemia și magneziemia scad în primele 6 luni postoperator și la 5—10% din pacienți apar chiar manifestări clinice acute, corectabile prin administrarea de calciu și magneziu. Concentrația serică a 25-HCC este diminuată la jumătate din operați, ca urmare a malabsorbției vitaminei, a pierderilor prin ciclul enterohepatic, a expunerii insuficiente la soare și eventual a alterării hidroxilării hepatice, Tulburările provocate de aportul de lactate (intoleranța la lactoză), malabsorbția calciului din cauza scăderii suprafetei mucoasei absorbante și a excesului de acizi grași și mai ales din cauza hipovitaminozei D, au ca rezultat producerea osteomalaciei, complicație tardivă gravă a acestor intervenții chirurgicale. S-au mai raportat carențe ale altor vitamine, mai ales carotenul seric scăzînd profund în primele luni postoperator, precum și carența unor oligoelemente, în special depleții importante de Zn și Cu. Hiperoxaluria, prezentă la 2/3 din operați, consecutivă absorbției colonice crescute a oxalaților, poate provoca o nefropatie și favorizează producerea litiazei renale observată la 5—20% din cei cu șunturi jejuno-ileale (16). Aceste multiple și severe consecințe ale șunturilor jejuno-ileale au făcut ca în prezent un număr din ce în ce mai mare de autori să renunțe la această „iluzie terapeutică“ (3).

### Bibliografie selectivă

1. BABER J. C., HAYDEN W. F., THOMPSON B. W. — *Amer. J. Surg.*, 1973, 126, 769.
2. BACKMAN L. — *Acta Chir. Scand.*, 1975, 141, 424.
3. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif*. Doin Editions Paris, 1980, p. 109—125.



4. BRUNSKAARD A., SORENSEN T. I. A., JUSTESEN T., KRAG E. — *Scand. J. Gastroent.*, 1976, 11, 833.
5. BURY K. D. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, 135, 179.
6. BUXTON B. — *Gut*, 1974, 15, 229.
7. CUMMINGS J. M., JAMES W. P. T., WIGGINS M. J. — *Lancet*, 1973, 1, 344.
8. DOWLING R. H., BOOTH C. C. — *Lancet*, 1972, 11, 146.
9. DOWLING R. H., BELL G. D., WHITE J. — *Gut*, 1972, 13, 415.
10. FALON W. W., RUBULIS A., KNIPP J., SHERMAN C. D., FLOOD M. S. — *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1979, 30, 21.
11. HAYMOND H. E. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1935, 61, 693.
12. MAINGUET P. — *Acta Gastro-Ent. Belg.*, 1972, 35, 210.
13. Mc LEOD, WIGGINS M. S. — *Lancet*, 1968, 1, 874.
14. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*. Simép Editions Villeurbanne 1976, p. 192.
15. MODIGLIANI R., LABAYLE D., AYMES C., DENVIL R. — *Scand. J. Gastroenter.*, 1978, 13, 187.
16. O'LEARY J. P., THOMAS W. C., WOODWARD E. R. — *Amer. J. Surg.*, 1974, 127, 142.
17. WINAWER S. J., ZAMCHECK N. — *Pathophysiology of small intestine resection in man*. In: *Progress in Gastroenterology*, sub red. Glass G. B. J., Grune-Stratton, New York, 1968, p. 339—356.

## Intestinul gros

### Anatomia funcțională a intestinului gros

Segmentul terminal al tractului digestiv — intestinul gros — este un tub lung de 140—180 cm, cu diametrul în scădere progresivă de la cec (8,5 cm) pînă la joncțiunea sigmoidorectală (2,5 cm), închis la ambele capete prin formațiuni sfincteriene (ileocecal și anal). Din punct de vedere topografic, intestinul gros este divizat în următoarele porțiuni: cec, colon ascendent, colon transvers, colon descendent, colon sigmoid, rect și canalul anal. Mai importantă pentru funcționalitatea intestinului gros este împărțirea în două segmente și anume: *colonul proximal*, care cuprinde cecul, ascendentul și jumătatea dreaptă a transversului, derivă embriologic din intestinul mijlociu, are inervație și irigație comune cu cele ale intestinului subțire, iar funcțional realizează cea mai mare parte a resorbției hidroelectrolitice colonice și *colonul distal*, care se întinde de la jumătatea transversului pînă la anus, derivă din intestinul posterior, este inervat de parasimpaticul pelvin și irigat de artera mezenterică inferioară, iar ca

funcție stochează și evacuează ritmic materiile fecale (5).

### Structura intestinului gros

Intestinul gros, similar altor segmente digestive, are peretele constituit din 4 tunici: mucoasa, submucoasa, musculoasa și seroasa.

### Mucoasa

Mucoasa seamănă în multe privințe cu cea a intestinului subțire, dar este mai groasă decît aceasta și nu prezintă valvule conivente și vilozități, de aceea suprafața sa este netedă. Epiteliul de acoperire, care prin invaginare formează criptele (glandele) Lieberkühn, este alcătuit din aceleași tipuri celulare ca și mucoasa intestinului subțire, de care diferă prin lipsa celulelor Paneth (fig. 170). Celulele cu platou striat sînt asemănătoare structural cu enterocitele și cu toate că diferă între ele, în marea majoritate a cazurilor au protoplasma clară și lipsită de granule de secreție (2,5).

La partea apicală aceste celule prezintă microvili mai puțin înalți și numeroși, iar deasupra acestora un glicocalix. Celulele caliciforme sînt mai numeroase decît celulele cu plattou striat. Celulele endocrine, în special argentafine, sînt mult mai rare în intestinul gros, excepție făcînd apendicele. Criptele Lieberkühn, mai adînci decît cele din mucoasa intestinului subțire, sînt constituite dintr-un strat unic de celule, orien-

*Intestin subțire*      *Colon*

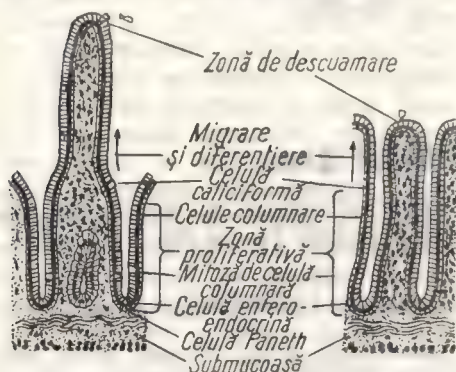


Fig. 170 — Prezentare schematică comparativă a mucoasei intestinului subțire și gros (reprodusă după Williamsen R. C. N. și Chir M., 1978).

tate în spirală, majoritatea caliciforme. Celulele de la fundul criptelor prezintă numeroase mitoze, dovadă a intensității proceselor de reinnoire a celulelor mucoasei. După formarea lor aceste celule migrează spre suprafața mucoasei, se descuamă la jumătatea distanței dintre două cripte și cad în lumen, fiind distruse sau eliminate prin fecale. Turnover-ul celulelor epiteliului mucoasei colonice este mai lent decît în intestinul subțire — la om între 4 și 8 zile —, ciclul este mai puțin uniform și un număr mai mare de celule se află în interfază prelungită (faza Go). Lamina propria este reprezentată de un strat subțire de țesut

conjunctiv, prezent între cripte, bogat în celule, infiltrat cu limfocite, plasmocite, macrofage.

Mucoasa canalului anal prezintă mai multe pliuri longitudinale permanente (colonețele Morgani), ale căror porțiuni terminale se unesc cu pliurile transversale ale mucoasei formînd valvulele anale. Deasupra valvulelor anale mucoasa este similară cu cea a intestinului gros, la nivelul valvulelor criptele dispar, epiteliul devine pavimentos stratificat nekeratinizat, iar în apropierea orificiului anal se transformă în epiderm (3).

### Submucoasa

Submucoasa seamănă cu cea a intestinului subțire și conține plexuri nervoase, vase sanguine mai mari și foliculi limfoizi diseminați, mai frecvenți la nivelul cecului și al apendicelui.

### Musculoasa

Musculoasa este alcătuită din două straturi musculare netede, unul intern circular, celălalt extern longitudinal. Stratul intern continuu este ușor deviat de la orientarea strict circulară, din cauza legăturilor pe care le stabilește cu teniile. Unele fibre circulare, împreună cu zonele supraiacente de mucoasă și submucoasă, constituie valvulele rectale (Houston). Stratul extern este discontinuu în cea mai mare parte a intestinului gros, deoarece fibrele longitudinale se organizează în 3 benzi late — *taenia coli* —, situate la distanțe aproximativ egale în jurul circumferinței colonului, între tenii fiind punți constituite dintr-o rețea subțire conjunctivo-elastică și fibre musculare. Din cauză că teniile sînt mai scurte decît lungimea totală a colonului, la examenul macroscopic



colonul apare constituit dintr-o serie de segmente saculare — haustre —, care dispar dacă se secționează teniile. Dar haustrele nu sînt fixe, se formează, dispar și reapar în altă formație, ceea ce dovedește că haus-

este înconjurat de un sfîcter anal extern (striat), format din 3 părți: sfîcterul subcutanat, un inel muscular, sfîcterul superficial mai extern, eliptic, inserat pe coccis și centrul perianal și sfîcterul profund,

care fuzionează la partea superioară cu un fascicul puborectal din mușchiul ridicător anal (3, 4) (fig. 171).

### Seroasa

Seroasa peritoneală asigură mobilitatea a mare parte din intestinul gros, doar colonul descendent și rectul fiind relativ fixe. Peritoneul este separat de tunica musculară printr-un strat subțire de țesut conjunctiv.

### Vascularizația intestinului gros

Colonul proximal primește irigația arterială din nezentérica superioară, iar venele, urmînd rețelei capilare submucoase, se co-

lectează în trunchiuri mai mari și se termină în marea venă mezenterică. Colonul distal pînă în partea inferioară a rectului este irigat arterial prin ramuri din mezenterica inferioară, iar canalul anal primește irigația arterială prin ramuri din artera hipogastrică. Venele au un traiect invers, cele ale colonului distal se colectează și ajung în vena mezenterică inferioară și apoi drenează sîngele în portă, iar cele din canalul anal ajung în hipogastrică și drenează sîngele în cava inferioară.

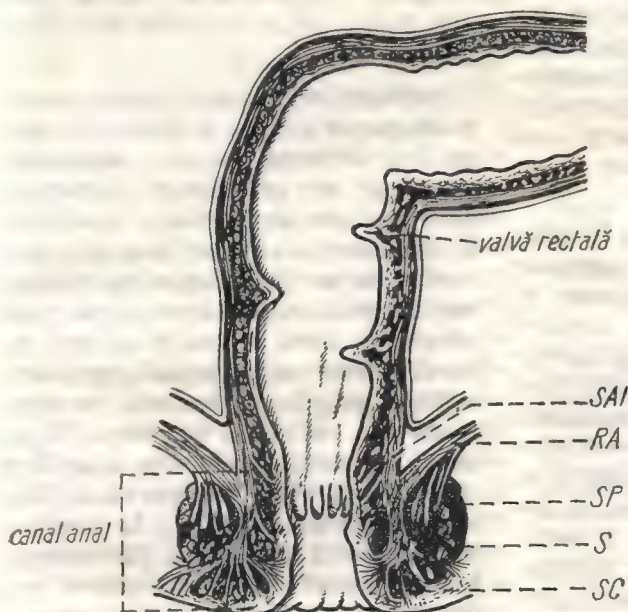


Fig. 171 — Schema sfîcterelor anale SA — sfîcterul anal intern, SC — sfîcterul subcutanat, S — sfîcterul superficial, P — sfîcterul profund (reprodusă după Netter, 1968).

trația colonului nu este doar anatomică, ci are și o componentă dinamică datorită activității contractile a musculaturii colonice (6). La nivelul sigmoidului și rectului teniile se răspîndesc, ajungînd să alcătuiască din nou un strat muscular continuu. Aceste fibre musculare longitudinale traversează sfîcterul anal intern și se termină în evantai la nivelul fasciei musculare și a tegumentului regiunii perianale (3).

La nivelul canalului anal stratul muscular intern circular se îngroașe considerabil, constituind sfîcterul anal intern (neted). Acest sfîcter

## Inervația intestinului gros

Inervația intestinului gros este similiară, pentru cea mai mare parte a sa, cu cea a altor segmente digestive și constă din plexuri intramurale, influențate de impulsurile transmise prin fibre vegetative parasimpatice și simpatice. Dar, spre deosebire de segmentele supraiacente, partea terminală a intestinului gros (canalul anal și sfincterul anal extern) primește inervația atât vegetativă cât și somatică.

Inervația intrinsecă constă în aglomerări de neuroni și fibre nervoase în submucoasă (plexul Meissner) și mai ales între cele două straturi musculare (plexul Auerbach). În segmentele în care stratul longitudinal este discontinuu, plexul mienteric se află situat sub tenii. Plexurile intramurale, în special cel mienteric, sînt mai puternic dezvoltate în perețele colonului distal, unde și motilitatea trebuie să fie mai intensă. Neuronii plexurilor intramurale sînt în mare parte colinergici, dar s-a demonstrat și prezența de neuroni purinergici sau cu alte tipuri de mediație încă neprecizată și, spre deosebire de alte segmente digestive, și prezența de neuroni adrenergici. Plexurile conțin de asemenea numeroase și variate tipuri de fibre nervoase. Neuronii plexurilor intramurale primesc informații de la chemo- și mecanoreceptorii mucoasei colonice, precum și de la receptorii de distensie din musculară, pe baza cărora declanșează reflexe locale motorii și secretorii (mucus). Unii din neuronii plexurilor intramurale sînt conectați între ei, alții fac sinapsă cu fibre vegetative extrinseci.

În plexurile mienterice are loc integrarea motricității intestinului gros,

iar atunci cînd aceste plexuri lipsesc, ca de exemplu în maladia Hirschprung, contracțiile pot fi prezente și în segmentul aganglionic, dar este absentă motilitatea integrată. Colonul conține, ca și intestinul subțire, receptori adrenergici  $\alpha$  și mai ales  $\beta$ , dar nu se cunoaște încă funcția lor (1).

Inervația extrinsecă parasimpatică și simpatcă ajunge la intestinul gros pe căi diferite pentru segmentul proximal și cel distal. Impulsuri aferente ale sensibilității mecanice și chimice din colonul proximal sînt transmise pe fibre vagale, iar impulsurile sensibilității dureroase pe fibre simpatice, care formează un plex în jurul arterei mezentrice superioare, străbat ganglionul omonim și intră în nevrax cu nervii splanhnici toracali. Impulsurile eferente simpatice sînt transmise pe fibre provenind din segmentele medulare  $T_{11}$ - $L_2$  care intră în nervii splanhnici, fac sinapsa într-un ganglion din apropierea colonului (celiac, aortico-renal, mezenteric superior) și au un neuron postganglionar adrenergic, iar impulsurile eferente parasimpatice se transmit pe fibre vagale, care fac sinapsa cu neuronii colinergici sau purinergici din perețele intestinal. Inervația aferentă a colonului distal este asigurată de fibre simpatice, care după ce însoțesc artera mezenterică inferioară ajung în măduva toracolombară prin nervii splanhnici lombari, iar eferența este dublă, cea simpatcă urmează în sens invers calea aferentă, în timp ce eferența parasimpatică provenită din segmentele medulare  $S_2$ - $S_4$  ajunge la colon prin fibre din nervii pelvici, care fac sinapsa cu neuroni intramurali colinergici și purinergici (3).



## Inervația rectului și a canalului anal

Inervația rectului și a canalului anal este vegetativă și somatică. Mucoasa rectală, cu puține terminații nervoase libere și lipsită de corpusculi încapsulați, declanșează senzația conștientă de umplere a rectului prin impulsuri care sînt conduse prin nervii pelvici. Inervația motorie a rectului este atît parasimpatică, provenind din măduva sacrată și realizată prin fibre ce ajung în rect prin nervii pelvici, cît și simpatică prin fibre ale nervilor hipogastrici cu originea în măduva toracolombară. Canalul anal este foarte bogat innervat, conținînd atît terminații nervoase libere, cît și diverse tipuri de corpusculi încapsulați și discuri Meckel, care sînt stimulați de contact, presiune, temperatură etc. și transmit impulsuri ale sensibilității conștiente

cutanate, prin nervii rușinoși, în segmentele medulare sacrate  $S_2-S_4$  (fig. 172).

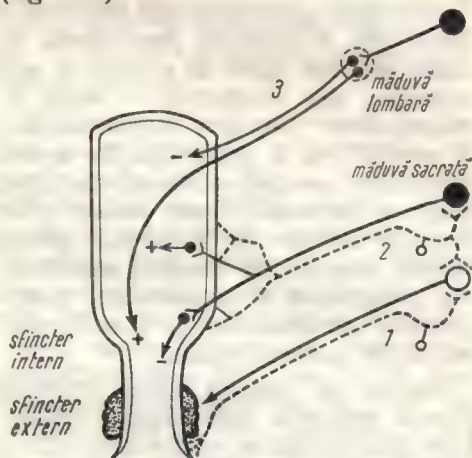


Fig. 171 — Schema inervației rectoanale. 1. nervul rușinos conduce impulsuri ale sensibilității conștiente din regiunea perianală și impulsuri motorii pentru sfincterul anal extern ( $S_2-S_4$ ); 2. nervul pelvic conduce impulsuri ale sensibilității conștiente analitice din canalul anal și impulsuri motorii (rect) și inhibitorii (anus), prin fibre postganglionare colinergice (motorii) sau purinergice (inhibitorii); 3. nervul hipogastric simpatic provine din măduva toracolombară și face sinapsă cu neuroni adrenergici inhibitorii (rect) sau activatori (canal anal). Fibrele motorii sînt reprezentate prin linii întregi, iar fibrele senzitive prin linii punctate (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

## Bibliografie selectivă

1. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, p. 876—892.
2. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ D. H. — Movements of Alimentary Canal. In: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice“, ed. a II-a, The Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1973, p. 2—95.
3. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions, Villeurbane, 1976.
4. NETTER F. H. — Digestive system. Part II: Lower digestive tract. Ciba Collection of Medical Illustration. Ciba Corporation. 1962.
5. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — The Large Intestine. In: Sodeman's Pathologic Physiology (sub red. Sodeman W. A. și Sodeman Th. M.), ed. a VI-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, p. 860—884.
6. WEISBRODT N. W. — Motility of large intestine. In Gastrointestinal Physiology. Sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp. Saint Louis, 1977, p. 35—41.

## Fiziologia intestinului gros

Intestinul gros primește prin valva ileocecală o cantitate apreciabilă de chim aproape lipsit de substanțe asimilabile, dar conținând o serie de constituenți necesari organismului, în special apă și electroliți. De aceea, jumătatea dreaptă a intestinului gros (colonul proximal) este sediul unor procese intense de absorbție hidro-salină, care au ca rezultat modificarea progresivă a consistenței conținutului intraluminal și transformarea sa în materii fecale.

Bogata și variata floră colonică digeră resturile alimentare nedigerate și neabsorbite, celulele epiteliale descumate și germeii morți, generând o serie de substanțe cu variate activități biologice, unele toxice care se absorb parțial, ajungând pe cale portală la ficat unde sînt metabolizate și, parțial, se elimină prin fecale. Procesele digestive din colon, catalizate de enzimele bacteriene, produc concomitent și o anumită cantitate de gaze, variabilă în funcție de cantitatea de substraturi disponibile, care, împreună cu gazele provenite din alte surse, vor fi absorbite și/sau eliminate prin anus.

Motilitatea intestinului gros, similară în mare parte aceleia a intestinului subțire, prin mișcările de segmentare întîrzie conținutul intraluminal în colonul proximal pentru a se putea face absorbția constituenților utili organismului (în special apă și sodiu), iar prin mișcările peristaltice propulsează lent și continuu resturile neutilizabile, care sînt compactate și stocate în colonul distal. Aderarea între ele a diverselor particule, avînd ca rezultat formarea bolului fecal și progresiunea aborală a acestuia, sînt favorizate de mucusul secretat de numeroasele celule

caliciforme din mucoasa colică. Mișcările de transport în masă, specifice colonului, vor propulsa pe distanțe mari materiile fecale, uneori pînă în rect, ceea ce va avea ca urmare declanșarea senzației necesității de defecație. Atunci cînd condițiile externe permit, are loc actul extrem de complex al defecației, realizat prin mecanisme reflexe vegetative și cu control voluntar, iar cînd defecația nu poate avea loc, conținutul rectal este împins din nou în sigmoid, dispărînd senzația necesității defecației pînă la o nouă mișcare de transport în masă, care readuce fecalele în rect.

Controlul activităților intestinului gros, care se exercită predominant asupra motricității, se realizează atît prin sistemul nervos intramural, influențat și integrat de inervația vegetativă extrinsecă, cît și prin sistemul somatic, care controlează evacuarea fecalelor. Cercetările recente au evidențiat și participarea unora dintre hormonii elaborați de către celulele sistemului APUD.

### Funcția de transport hidro-electrolitic a intestinului gros

Compararea volumului și compoziției biochimice ale lichidelor pierdute de pacienții ileostomizați cu cele ale fecalelor a demonstrat existența unor importante transferuri colonice de apă și electroliți (3). Pe baza acestor cercetări se admite că din cei 8—9 l de lichide care trec zilnic prin tractul digestiv, prin valva ileocecală ajung în cec doar 500—600 ml lichide izotonice, conținînd 40—70 mEq Na<sup>+</sup>, 3—6 mEq K<sup>+</sup>, 20—40 mEq Cl<sup>-</sup>, 30—50 mEq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>,



iar prin materiile fecale se elimină zilnic 100—120 ml apă, 2—6 mEq  $\text{Na}^+$ , 7—8 mEq  $\text{K}^+$ , 2 mEq  $\text{Cl}^-$  și 4 mEq  $\text{HCO}_3^-$ , aceste valori nete fiind rezultatul unor intense schimburi hidro-electrolitice bidirecționale (6).

Datele clasice s-au dovedit însă inexacte, din cauză că s-au considerat ca normale volumul și compoziția biochimică a lichidelor recoltate de la ileostomizați, la care, consecutiv pierderilor mari hidro-electrolitice, există o hipersecreție de aldosteron, care micșorează pierderile prin activarea puternică a reabsorbției  $\text{Na}^+$  și apei în ileonul terminal (1). Dovada este adusă de creșterile debitului de apă cu 100 ml și a celui de  $\text{Na}^+$  cu 25 mEq (concentrația  $\text{Na}^+$  a crescut de la 122 la 133 mEq/l), dacă pacienților cu ileostomie li s-a efectuat o perfuzie cu soluție izotonică de  $\text{NaCl}$ , care a normalizat secreția de aldosteron. Altă serie de cercetări, efectuate la pacienți cu rezecția ultimilor 30 cm din ileon, au evidențiat un debit zilnic lichidian prin ileostomie de 1 100 ml cu 110 mEq  $\text{Na}^+$ . Conform acestor date recente, absorbția colonică ar fi, deci, de 1 000 ml apă și 140 mEq  $\text{Na}^+$ . Determinarea debitului ileonului terminal prin metoda perfuziilor a furnizat valori zilnice de aproximativ 1 500 ml apă, valori apropiate de cele care se absorb în colon. Aceste valori, mult superioare celor admise clasic, sînt inferioare față de capacitatea de reabsorbție maximă a colonului, care este de aproximativ 4 000 ml apă și 470 mEq  $\text{Na}^+$ . Colonul apare deci a deține rolul de „tampon“, atunci cînd intestinul subțire descarcă prin valva ileocecală cantități crescute de lichide, iar dacă fluxul ileal depășește capacitatea maximă de reabsorbție apare diareea.

Determinările succesive ale concentrației principalilor ioni în lichi-

dele recoltate de la diverse niveluri ale colonului au permis precizarea proceselor de transport ionic, de la cec și pînă la terminarea sigmoidului, deoarece în rect nu au loc asemenea procese.

$\text{Na}^+$  este intens reabsorbit în colon și ca urmare concentrația sa scade de la 110—130 mEq/l în lichidul ileal, la 50—60 în lichidul cecal, la 30 în lichidele din transvers și la 20 mEq/l dializat din fecale. Scăderea importantă a concentrației  $\text{Na}^+$  are loc în partea inițială a colonului drept, demonstrînd că reabsorbția semnificativă a  $\text{Na}^+$  are loc în cec. Determinările debitului de  $\text{Na}^+$  au arătat valori de 100—145 mEq/24 ore în ileonul terminal, 25 mEq în cec, 4—10 în colonul transvers și 1—5 mEq în fecale, demonstrînd că în colonul drept reabsorbția sodiului este de ordinul 120, în transvers de ordinul 20 și în colonul stîng de ordinul 2—3. Perfuziile colonice confirmă aceste date, demonstrînd că reabsorbția  $\text{Na}^+$  este de 5 ori mai importantă în colonul drept decît în cel stîng. Reabsorbția  $\text{Na}^+$  din lichidele colonice se face activ, contra unui puternic gradient electrochimic, pînă la concentrații de 15 mM. Nu se cunosc încă mecanismele exacte care intervin în reabsorbția  $\text{Na}^+$  din lichidele colonice, dar probabil că sînt calitativ similare cu cele descrise la intestinul subțire, deși sînt diferite cantitativ. Colonul de șobolan *in vitro* în condiții de scurtcircuit absoarbe  $\text{Na}^+$  electrogenic, independent de substratul exogen. Absența  $\text{Cl}^-$  sau a  $\text{HCO}_3^-$  reduce net absorbția  $\text{Na}^+$ , absența  $\text{Na}^+$  și a  $\text{HCO}_3^-$  reduce transportul net al  $\text{Cl}^-$  în prezența glucozei, iar acetazolamida reduce net transportul  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ . Aceste rezultate demonstrează un transport electrogenic al  $\text{Na}^+$ , un transport neutru cuplat  $\text{NaCl}$ , schimburi  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  și  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$  și mici can-

tități de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  transportate independent unul de celălalt (14). În colonul de șobolan s-a evidențiat și prezența unei  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-aze}$  a cărei activitate este stimulată de aldosteron, explicând probabil efectul acestui hormon de a stimula intens reabsorbția  $\text{Na}^+$  din lichidele colonice (9).

$\text{K}^+$  se elimină prin lichidele de ileostomie cu un debit de 4—12 mEq/24 ore, iar în fecale se găsesc 10—15 mEq, ceea ce presupune o secreție colonică zilnică de 8—10 mEq. Determinarea concentrației  $\text{K}^+$  în lichidele din diverse segmente ale colonului arată creșteri progresive de la 8 mEq/l în ileon, la 40 în cec, 100 în transvers și 100—110 mEq/l dializat de fecale, iar debitele zilnice de  $\text{K}^+$  sînt de 4—12 mEq în ileon, 20 în cec și transvers și 6—8 în fecale. Aceste constatări demonstrează o secreție importantă de  $\text{K}^+$  (8—16 mEq) în colonul drept, concomitent cu o absorbție de  $\text{K}^+$  (5—10 mEq) în colonul stîng. Prin perfuzii totale ale colonului s-a constatat că  $\text{K}^+$  difuzează în funcție de gradientul electrochimic, pînă ce se ajunge la o concentrație de echilibru de 15 mEq/l, deci,  $\text{K}^+$  se va reabsorbi dacă se găsește în concentrații mai mari și se va secreta dacă se află în concentrații mai mici față de concentrația de echilibru. Aceste date explică de ce în cec, unde ajunge o mare cantitate de lichide cu concentrație de  $\text{K}^+$  inferioară concentrației limită,  $\text{K}^+$  se secretă în cantități crescute și susținute, deoarece ionul secretat se diluează în mari cantități de lichide și deci concentrația se modifică puțin. În schimb, în colonul transvers aproape că nu au loc transferuri de  $\text{K}^+$ , deoarece concentrația ionului în lichidele intraluminală este apropiată de concentrația de echilibru. În colonul stîng concentrația  $\text{K}^+$  crește de la 50 la

100, din cauza reabsorbției  $\text{Na}^+$  și a apei și, ca urmare,  $\text{K}^+$  se va reabsorbi pasiv (9).

$\text{K}^+$  din colon mai provine și din celulele descumate ale mucoasei căzute în lumen precum și din mucusul secretat de către celulele caliciforme și care conține foarte mari cantități de  $\text{K}^+$  (pînă la 140 mEq/l). Deoarece acest  $\text{K}^+$  „descumate” nu este legat și ca urmare poate fi absorbit, cantitatea de  $\text{K}^+$  secretată astfel va depinde de rapiditatea tranzitului colonic și de cantitatea totală de mucus secretată (21).

$\text{Cl}^-$  se resoarbe intens din colon, deoarece ileonul descarcă zilnic 20—60 mEq, iar prin fecale se elimină numai 1—2 mEq.  $\text{Cl}^-$  se resoarbe pasiv, însoțind  $\text{Na}^+$  ca un ion pereche. Reabsorbția  $\text{Cl}^-$  este însă mai mare decît cea a  $\text{Na}^+$ , ceea ce dovedește că mai intervin și alte mecanisme (14) și în special cuplarea cu secreția de  $\text{HCO}_3^-$ , similară celei din ileon. În absența  $\text{Cl}^-$  se absoarbe  $\text{HCO}_3^-$  ca ion pereche al  $\text{Na}^+$ , iar cînd este prezent  $\text{Cl}^-$  acesta se absoarbe și se secretă  $\text{HCO}_3^-$ , aparent prin schimb cu  $\text{Cl}^-$ .

$\text{HCO}_3^-$  este descărcat cu lichidele ileale în cantități zilnice de 60—100 mEq, iar bacteriile colonice mai produc încă aproximativ 300 mEq (100—150 mEq prin descompunerea ureei și 110—150 mEq prin degradarea glucidelor și a aminoacizilor), iar în fecale se elimină zilnic numai 6 mEq. O parte din  $\text{HCO}_3^-$  se va combina cu acizii organici produși sub influența acțiunii florei colonice și o mare cantitate de  $\text{HCO}_3^-$  se va reabsorbi, prin schimb cu  $\text{Cl}^-$ .

Acizii organici se sintetizează prin acțiunea florei colonice în cantități de aproximativ 200 mEq/24 ore, din care 50% sînt sub formă cunoscută (acetat, propionat, butirat, fumarat, lactat, succinat) și restul de 50% sub formă încă necunoscută. În fe-



cale se elimină zilnic doar aproximativ 12 mEq, restul absorbându-se în colon, sau fiind degradați de către bacterii, cu producere consecutivă de hidrogen, metan, bicarbonat.

Amoniacul se generează în colon în cantități de aproximativ 300 mM/24 ore, din care 200 prin acțiunea ureazei asupra ureei (mecanism prin care se metabolizează zilnic 7 g uree) și 100 prin dezaminarea aminoacizilor. Amoniacul se reabsoarbe aproape în totalitate din colon, prin difuziune sub formă de  $\text{NH}_3$ , care este de 1 000 ori mai difuzibil decât ionul amoniu ( $\text{NH}_4^+$ ). Raportul  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  depinde de pH-ul mediului,  $\text{NH}_3$  crescând la pH alcalin (pH fecalelor=7-7,3) și  $\text{NH}_4^+$  la pH acid (pH ileal=6,3).

### Funcțiile de digestie și absorbție în intestinul gros

Celulele mucoasei colonului nu sintetizează enzime digestive și nici nu au o structură histologică adecvată pentru procese complexe de absorbție (4). Cu toate acestea, în colon continuă, sub influența enzimelor bacteriene, degradarea diverselor reziduuri alimentare și a altor constituenți ai lichidelor intraluminales, rezultând o serie de produși, dintre care unii absorbabili. În condiții fiziologice procesele digestive din colon sînt minime, dar în anumite stări patologice pot căpăta o importanță deosebită. De asemenea, excepție făcînd reabsorbția hidroelectrolitică, absorbția din colon este redusă. Unii produși absorbiți sînt toxici, dar producîndu-se în cantități mici vor fi detoxificați la nivelul ficatului, alții sînt reutilizabili sau chiar necesari organismului.

Cercetările efectuate la pacienți cu ileostomie au dovedit că pînă la

nivelul ileonului terminal digestia și absorbția alimentelor ingerate sînt aproape complete, în condițiile unei alimentații normale excretele acestor pacienți conținînd sub 2 g azot, sub 4 g lipide și fiind lipsite de glucide absorbabile. Cantitățile reduse de substanțe azotate și lipide care ajung în colon sînt supuse acțiunii enzimelor florei anaerobe și aerobe, fiind degradate pînă la produși mai simpli, care sînt eliminați prin scaun și/sau absorbiți. Astfel, lipazele bacteriene hidrolizează lipidele, provenite în parte din alimentație și în parte din distrugerea florei microbiene, și eliberează acizi grași. Flora colonică are și capacitatea de a sintetiza acizi grași din acetat, de aceea acizii grași din fecale nu au în totalitate structura biochimică a celor alimentari. În colon sînt degradate sub acțiunea enzimelor bacteriene proteine, aminoacizi și chiar uree. Proteinele de origine alimentară și/sau bacteriană sînt scindate în aminoacizi, iar aceștia sînt degradați în continuare prin dezaminare și/sau decarboxilare. Dezaminarea aminoacizilor în mediu alcalin generează oxiacizi aromatici ( $\beta$ -oxifenilpropionic,  $\beta$ -oxifenilacetat indolacetic), iar prin degradarea catenei laterale a acizilor alifatici rezultă indol și fenol. Decarboxilarea aminoacizilor în mediu acid produce amine: histidina — histamină; tirozina — tiramină; glicocolul — metilamină; triptofanul — indoletilamină etc. Prin acțiunea enzimelor bacteriene asupra aminoacizilor diaminați rezultă diamine toxice: putresceina și cadaverina, iar din cistină și cisteină se formează metilmercaptan, etilsulfid, acid tiosulfuric. Acești diverși factori sînt detoxificați în condiții normale în rețelele intestinal, ficat, sînge și rinichi prin mecanisme diverse, încă insuficient studiate.

Ureea, sintetizată de ficat și descărcată în circulația sistemică, poate difuza prin mucoasa intestinului subțire în lumen în cantități sub 500 mg zilnic (în timp ce intestinul degradează zilnic aproximativ 7 g). Ureea plasmatică este hidrolizată în celulele mucoasei colonice sub influența ureazelor bacteriene, pătrunse intracelular sau strâns atașate de mucoasă. Amoniacul rezultat este absorbit în cea mai mare parte, ajungând prin circulație portă la ficat, unde este reutilizat pentru sinteza de uree — ciclul enterohepatic al ureei. În condițiile unei malnutriții potasice N amoniacal este utilizat și pentru sinteza de aminoacizi. Insuficiența hepatică gravă și șuntul porto-cav se însoțesc de manifestări neurologice severe (encefalopatia hepatică), deoarece în aceste condiții detoxificarea amoniacului se face insuficient și, uneori, este crescută producția sa intestinală (hemoragii digestive). În asemenea situații, terapia încearcă să diminueze cantitatea de amoniac care ajunge în circulația sistemică, prin administrarea de antibiotice cu spectru larg, care scad producerea de ureaze, prin lavaje colonice, care înlătură substratul, sau prin administrarea de lactuloză, un zahăr neabsorbabil care sub acțiunea lactobacililor se transformă în acizi organici, iar acidifierea mediului colonic creează condiții defavorabile pentru absorbția amoniacului.

În cazul unor afecțiuni distructive pancreatice sau al carenței dizaharidazelor, glucidele neabsorbite sînt degradate sub acțiunea florei de fermentație, în special în colonul drept, rezultînd acid lactic, acid acetic etc., care contribuie la acidifierea scaunului și producerea diareei. Dar și în condiții fiziologice în colon ajung anumite polizaharide (granule de amidon crud, celuloză,

lignină etc.), care nu au putut fi digerate. Aceste reziduuri alimentare, care dispar parțial din scaunul normal, explică diferența de greutate dintre fecalele uscate normale (24—30 g) și cea a excretelor ileostomizațiilor (30 g). În constipații și la cei cu tranzit încetinit digestia și absorbția celulozei în colon pot deveni un factor dietetic important (1).

Probabil că în colon nu au loc numai aceste degradări polizaharidice, ci și degradarea de substanțe proteice și lipidice rezultate prin distrugerea continuă și intensă a bacteriilor. În condiții fiziologice diferențele dintre conținutul azotat și lipidic al scaunului normal și al excretelor ileostomizațiilor sînt mici (N-1 g față de 1,4 g și lipide — 2,2 g față de 4 g în 24 ore), dar în cazul unor afecțiuni caracterizate prin intensificarea descumării celulelor mucoasei pot crește considerabil cantitățile de substanțe proteice și lipidice care se pierd prin fecale (1).

În condiții fiziologice sărurile biliare, care nu s-au reabsorbit pînă în colon, suferă acțiunea florei bacteriene și sînt deconjugate, sub acțiunea unei enzime (colanilglicinhidrolază) secretată de bacteriile anaerobe, după care prin dehidroxilare acizii biliari primari sînt transformați în acizi biliari secundari, care se elimină în cea mai mare parte (acidul litocolic) sau în proporție de jumătate (acidul deoxicolic) în fecale. Bilirubina în colon este transformată în urobilinogeni, care sînt reabsorbiți parțial și ajung în sînge, de unde sînt reexcretați de ficat în intestin și într-o proporție redusă (5%) se elimină prin urină. În excretele ileostomizațiilor se elimină zilnic atît bilirubină (în medie 86 mg) cît și urobilinogen (în medie 18 mg), prezența urobilinogenului fiind o do-



vădă a invadării ileonului de către flora colonică și a realizării în ileon a unui proces, care în mod normal are loc numai în colon (1).

Flora colonică sintetizează o serie de vitamine din complexul B, mai ales acid folic, dar și riboflavină, biotină, acid nicotinic, precum și vitamină K, care se resorb și contribuie, împreună cu vitaminele aduse prin alimentație, la constituirea pool-ului vitaminic al organismului. Distrugerea sau modificarea florei colonice, mai ales ca urmare a administrării de antibiotice cu spectru larg, prin suprimarea acestei surse de vitamine, poate determina manifestări clinice de avitaminoze (hipoprotrombinemie etc.) (10).

Prin mucoasa colonului se pot absorbi și o serie largă de droguri, administrate sub formă de clisme sau supozitoare (3), dintre care menționăm: salicilați, sedative, opiacee, tranchilizante, bronhodilatatoare, care se absorb în cantități suficiente ca să producă și efecte sistemice. Dar un număr mare de droguri nu se absorb din colon și de aceea administrarea lor pe cale rectală este fără sens (cloramfenicol, tetraciclină, unele sulfamide etc.). Deoarece în celulele mucoasei colonului nu s-au identificat „cărauși“, absorbția drogurilor este controlată de alți factori. Moleculele mici pot difuza prin porii epiteliului colonic, ele putând fi antrenate de apa care se absoarbe pasiv. Alte droguri se absorb datorită capacității de a putea străbate membrana celulară dizolvându-se în lipidele ei. Altele (neomicina) se absorb, prin mecanisme încă necunoscute, la fel de bine fie că sînt administrate rectal sau oral.

În sfîrșit, colonul absoarbe și gaze, înghițite cu ocazia ingestiei alimentelor, sau produse ca urmare a activității florei bacteriene ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,

$CH_4$ ,  $N_2$  etc.). Schimburile gazoase între lumenul colonic și vasele capilare ale mucoasei se fac prin difuziune, pe baza gradientelor tensionale și pot avea loc, deci, în ambele sensuri (a se vedea „Gazele intestinale“).

## Funcția secretorie a intestinului gros

Mucoasa colonului, similar celei a intestinului subțire, are un epiteliu de suprafață și numeroase cripte Lieberkühn, în ambele structuri predominînd celulele mucoase. Ca urmare, produsul de secreție al mucoasei colonice este un lichid, redus cantitativ, lipsit de enzime, alcalin ( $pH=8-8,4$ ) din cauza conținutului crescut în bicarbonat, izotonic cu plasma și conținînd o mare cantitate de mucus (8).

Mucusul este o secreție viscoasă compusă din apă, electroliți și un amestec de mai multe mucopolizaharide. În colon mucusul deține multiple roluri. Prin proprietățile sale adezive, mucusul, pe de o parte, se depune în jurul diverselor particule din conținutul intraluminal și favorizează astfel aderarea lor și constituirea bolului fecal și, pe de altă parte, aderă la suprafața mucoasei, pe care o protejează de traumatismele mecanice și chimice. Datorită proprietăților lubrifiante mucusul permite deci deplasarea aborală a conținutului colonic, fără a se produce excoriații ale mucoasei și de asemenea protejează celulele mucoasei de acțiunea toxinelor, enzimelor și a acizilor organici elaborați de flora bacteriană.

Secreția de mucus în colon este controlată în special prin stimularea directă mecanică a celulelor caliciforme de la suprafața mucoasei, iar activitatea secretorie a celulelor

din cripte este declanșată prin reflexe locale mienterice (11). Stimularea nervilor erectori, care furnizează inervația parasimpatică pentru 1/2—2/3 distale ale colonului, produce de asemenea o intensă secreție de mucus, însoțită și de creșterea motilității colonice. De aceea, în timpul emoțiilor foarte intense, când are loc o stimulare puternică parasimpatică, se secretă în colon o cantitate de mucus atât de mare încât în interval de aproximativ 30 minute se produce un scaun mucos, lipsit complet sau doar cu puțin conținut fecal (8).

În condițiile unor grave iritații ale mucoasei colonice, în special în enteritele prin infecții bacteriene grave, celulele mucoasei secretă, în afara unor cantități ridicate de mucus, mari cantități de apă și electroliți, care diluează factorii iritanți și, în același timp, stimulează și transportul conținutului intraluminal către anus. Ca urmare se produce diaree cu pierderi mari de apă și electroliți, dar și cu refacere mai rapidă (8).

### Funcția motorie a intestinului gros

Motricitatea colonului este perfect adaptată funcțiilor sale, segmentul proximal asigurând în special transporturi hidro-electrolitice, iar cel distal și cel recto-anal având ca funcții propulsarea aborală a conținutului intestinal, stocarea și evacuarea periodică a materiilor fecale. Pentru realizarea acestor funcții nu sînt necesare mișcări rapide și energice, ci mișcări mai lente și mai puțin puternice, similare ca tip celor ale intestinului subțire (10).

Celulele musculaturii netede a colonului, ca și cele ale intestinului subțire, dar într-un grad mai redus

decît acestea, au proprietatea de a se contracta spontan, automat, fără intervenția vreunui stimul nervos sau umoral. Colonul proximal posedă un grad mai mare de automatism, putînd funcționa relativ normal în absența inervației extrinseci (secționare vagală), în timp ce colonul distal pare mai dependent de inervația extrinsecă, gradul de automatism al celulelor musculare din acest segment fiind mai scăzut.

Înregistrările bioelectrice, manometrice și radiologice au adus unele precizări asupra motilității colonului, dar cele mai multe date au fost obținute pe animale, în timp ce înregistrările pe om sînt încă insuficiente din cauza dificultăților tehnice.

### Activitatea bioelectrică a colonului

Activitatea bioelectrică a colonului prezintă o serie de aspecte asemănătoare celor ale altor segmente ale tractului digestiv (unde lente și potențiale de acțiune), dar și altele specifice colonului (salvele de potențial propagate) (2).

Undele lente (ritmul electric bazal — BER) sînt discontinui, la om ocupînd doar 20—30% din timpul de înregistrare — durata fiind mai prelungită la extremitățile colonului — și prezintă variații regulate de amplitudine, deoarece provin de la mai mulți *pacemakeri* apropiați ale căror descărcări se interferează (15). Înregistrările cu microelectrozi evidențiază două ritmuri electrice bazale, a căror semnificație biologică nu este încă lămurită; un ritm dominant, cu frecvență rapidă (6—9 c/min), accelerat de neostigmină și un ritm cu frecvență mai redusă (2—4 c/min), accelerat de penta-gastrină (2). Cercetările efectuate pe colonul de pisică, a cărei activitate bioelectrică este cea mai



apropiată de cea umană, au demonstrat creșterea progresivă a frecvenței undelor lente de la cec, unde este cea mai redusă, spre mijlocul colonului (la 40% de la valva ileocecală), unde atinge nivelul maxim, menținut în platou pînă la aproximativ 90% din lungimea colonului și urmat de o creștere suplimentară în segmentul terminal (15). Creșterea progresivă a frecvenței undelor lente este considerată că ar servi la întîrzierea propulsiei conținutului colonic, necesară pentru a se realiza reabsorbția hidro-electrolitică (10). În colonul proximal aproximativ 60% din undele lente sînt sincronizate, în timp ce în colonul distal sincronizarea este prezentă la 90% din unde, în acest segment ritmul fiind mai regulat (29).

Cercetări mai recente nu au confirmat existența unui gradient simplu al BER între colonul distal și cel proximal, mai corectă fiind împărțirea colonului în mai multe segmente diferențiate funcțional (21). Puținele înregistrări efectuate la om nu au identificat un BER în colonul ascendent, iar în transvers și descendent undele lente apar neregulat, cu frecvență de 6—9 c/min, dar fără gradient. Înregistrările sigmoidiene au furnizat rezultate variabile, un ritm de 8,4—10,6 c/min fiind înregistrat numai pe intervale scurte de timp, ocupînd doar 5% din timpul de înregistrare. În rect au fost înregistrate un ritm major de 6 c/min și un ritm minor de 3 c/min, precum și potențiale de acțiune în salve. Sfincterul anal intern are cel mai rapid BER (în medie 17 c/min), corelat cu tonusul ridicat din perioada de contenție cînd sfincterul este închis, în timp ce relaxarea sfincteriană corespunde cu inhibiția BER (45).

Cercetări efectuate pe colon de pisică și opossum au demonstrat că undele lente au originea în celulele musculare ale stratului muscular circular, iar propagarea lor se face în ambele sensuri, dar este mai rapidă în sens circular. În schimb, cercetările efectuate *in vivo* sau *in vitro* pe colon uman arată că undele lente se produc în celulele stratului muscular longitudinal, la fel ca la alte specii animale. Nu se știe încă dacă aceste diferențe pot fi atribuite speciilor diferite sau metodologiei de cercetare. În colonul distal în aproximativ 30% din timpul de înregistrare activează concomitent mai mulți *pacemakeri* cu localizări diferite și care descarcă discontinuu. Durata undelor lente este de 3—16 sec, contracțiile colonului urmînd numai după undele cu platou mai lung.

Stimularea musculaturii colonice prin distensie, sau prin descărcări de acetilcolină provocate de stimularea parasimpaticului, amplifică potențialele membranare de repaus ale fibrelor musculare de la —40 la —50 și, ca urmare a acestei depolarizări, apare un potențial de acțiune (*spike*), care se înscrie pe platoul unei lente, uneori pe mai multe unde lente succesive, amplificîndu-le activitatea motorie (15).

Salvele de potențial propagate, conform legii totul sau nimic, apar independent de activitatea electrică bazală și de potențialele de vîrf, au amplitudine redusă, frecvență 20—60 c/min și se întind pe mai multe unde lente. Înregistrările efectuate au precizat că fiecare *spike* este urmat de o creștere a tensiunii, existînd o relație directă între frecvență și tensiune. Cuplarea excitație-contracție se realizează prin intermediul  $Ca^{2+}$  (în lipsa cărora mușchiul depolarizat nu răspunde printr-o contracție), deplasați de calmo-

dulină, o proteină cu greutate moleculară mică (17 000), formată din 148 aminoacizi, prezentă în citosolul celulelor musculare unde reprezintă receptorul calcic intracelular (16).

Fibrele musculare netede ale colonului constituie un sincițiu funcțional, care nu cuprinde însă decât aproximativ 12% din suprafața totală a membranelor celulare ce se găsesc în contact intim prin nexuri și de aceea propagarea potențialelor de acțiune se face mai lent la nivelul colonului (normal 1—2 cm/sec). Deși există porțiuni limitate cu caracter de sincițiu funcțional, propagarea activității bioelectrice este facilitată la nivelul colonului prin transmitere nervoasă intramurală, plexul respectiv fiind răspunzător pentru o serie de reflexe locale cu rol important în coordonarea peristaltismului și menținerea tonusului parietal colonic. Stimularea plexului intramural intensifică activitatea bioelectrică și motorie a colonului, crescând tonusul, frecvența și intensitatea contracțiilor ritmice, precum și viteza de propagare a undei de excitație de-a lungul pereților. Dar integrarea activității bioelectrice și motorii a colonului este realizată prin intervenția sistemului nervos vegetativ extrinsec, care poate modifica activitatea globală sau doar a unui segment al colonului.

Detaliile interrelațiilor dintre modificările bioelectrice și activitatea contractilă a colonului nu sînt încă complet clarificate, dar s-a demonstrat că activitatea bioelectrică determină o activitate motorie complexă, caracterizată atât prin mișcări de amestecare (segmentare) cît și prin mișcări propulsive (peristaltice și de deplasare în masă), iar în cec și prin intense mișcări antipe-ristaltice.

## **Activitatea mecanică a colonului**

Activitatea mecanică a colonului, studiată inițial cu ajutorul unor tuburi umplute cu lichid sau a unor balonașe montate în capătul unor asemenea tuburi și mai recent cu sisteme complexe de înregistrare manometrică, sau cu capsule conținînd un radiomanometru miniaturizat, dar și prin tranzitul materialelor de contrast radiologic, este încă insuficient elucidată din cauza deficiențelor metodologiei de studiu și a faptului că diversele segmente ale colonului au o motricitate diferită, corelată cu funcțiile lor.

Cercetările manometrice au evidențiat tipurile clasice de unde I, II, III și IV (a se vedea „Funcția motorie a intestinului subțire“), dar nu s-au putut stabili corelații între aceste diverse unde și aspectele variate ale motilității colonului (10). Activitatea motorie a colonului poate fi împărțită, ca și cea a intestinului subțire, în mișcări de segmentare și propulsive (22), dar și prin mișcări antiperistaltice și de transport în masă.

### *Mișcările de segmentare*

Mișcările de segmentare apar la distanțe regulate de aproximativ 2,5 cm, ritmic, cu frecvență de 2—4 c/min și sînt reprezentate de unde de tip I și mai ales de tip II (fig. 173—174) (15). Aceste mișcări constau din contracții ale mușchilor circulari, uneori atât de puternice încît aproape obstruează lumenul, concomitente cu contracția teniilor și au ca rezultat creșteri ale presiunii intraluminală de 5—80 cm și bombarea porțiunilor dintre zonele contractate, sub forma unor mici saci — haustrație. Odată apărute, contracțiile haustrale ating amplitudinea maximă în aproxima-



tiv 30 secunde și dispar în următoarele 60 secunde. După câteva minute apare o nouă serie de contracții haustrale în apropierea celor precedente, dar la oarecare distanță de ele. Undele de tip III durează 1—5 minute și, măbind presiunea ba-

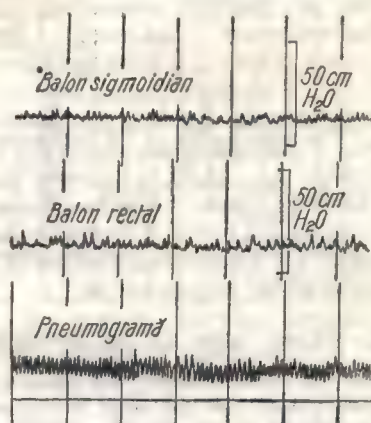


Fig. 173 — Unde tip I înregistrate în sigmoid și rect la un subiect normal. Se observă o salvă scurtă de unde ritmice tip I cu frecvență de 11/minut (reprodusă după Hightower N. C., Janowitz H. D., 1973).

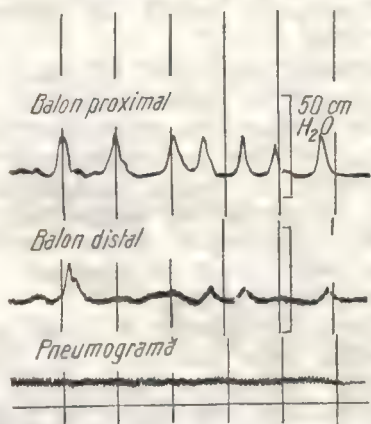


Fig. 174 — Unde tip II înregistrate în colonul transvers prin colostomie (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

zală, sînt încălecate de undele de tip I și II (fig. 175). Contracțiile de segmentare sînt identice ca tip cu cele ale intestinului subțire, dar în

timp ce acesta din urmă se declanșează la intervale de secunde, cele ale colonului apar la mai multe minute. Mișcările de segmentare sînt staționare și realizează doar deplasări ale conținutului intestinal, pe

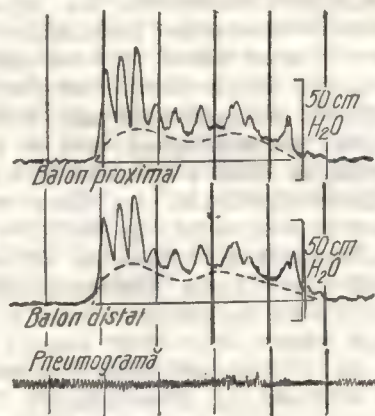


Fig. 175 — Unde tip III înregistrate în colonul descendent prin colostomie. De notat creșterea presiunii bazale cu unde suprapuse tip II. Ambele baloane înregistrează un complex tip III, indicînd că motilitatea cuprinde un segment de colon de cel puțin 7 cm (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

distanțe scurte și în ambele direcții („în suveică”). Deși se admite curent că mișcările de segmentare realizează doar frămîntarea (amestecul) conținutului intestinal, dar nu și progresiunea aborală, în realitate aceste mișcări determină și o ușoară progresiune, deoarece mișcarea aborală este ceva mai frecventă decît cea în sens antidromic. Punînd în contact conținutul intestinal cu noi porțiuni ale mucoasei colonice, mișcările de segmentare favorizează reabsorbția hidro-salină.

#### Mișcările peristaltice

Mișcările peristaltice, similare celor din intestinul subțire, sînt însă mai puțin frecvente, mai lente și

mai puțin tipice. Aceste mișcări apar cu o frecvență de 3—12 c/min și constau dintr-o contracție intrinsecă a musculaturii circulare, care se deplasează aboral cu viteză de 1—2 cm/min și este precedată de o relaxare musculară. La nivelul colonului mișcările peristaltice au aspectul unor valuri care se succed („curgerea haustrelor“), transportând conținutul colonului pe mici distanțe. Deși peristaltismul este o proprietate de bază a oricărei structuri tubulare constituită din fibre musculare netede, totuși intensitatea peristaltismului și viteza sa de conducere sînt foarte deprimare după administrare de atropină care paralizează plexul mienteric, sau în cazul absenței congenitale a plexului mienteric (boala Hirschprung).

#### *Mișcările antiperistaltice*

Mișcările antiperistaltice ale colonului sînt și mai rare la om, excepție făcînd doar cecul. Aceste mișcări se datorează faptului că undele lente și potențialele de acțiune care se grefează pe ele se deplasează în ambele sensuri de li nivelul *pacemaker-ului*. Or, cum acesta este în general situat la o oarecare distanță de cec, mare parte a undelor se dirijează în direcție orală (antiperistaltic).

#### *Mișcările de transport în masă*

Mișcările de transport în masă, specifice colonului, apar doar de cîteva ori pe zi la omul normal (2—4 ori), frecvent în prima oră după micul dejun, sau ca urmare a unor emoții și stresuri puternice și chiar a unor excitanți condiționați. Inițiate obișnuit la nivelul colonului proximal, mișcările de transport în masă corespund undelor de tip IV și sînt caracterizate prin apariția

unui punct constrictiv pe colonul destins sau iritat, după care imediat urmează contracția a peste 20 cm de colon, distal față de constricția inițială, propulsînd în masă aboral conținutul din segmentul contrac-

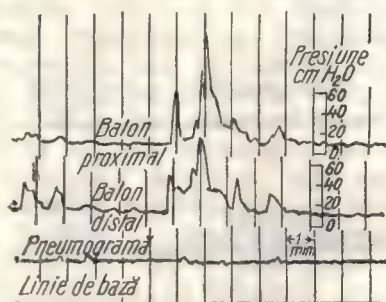


Fig. 176 — Unde tip IV înregistrate din colonul sigmoid la un pacient cu colită ulceroasă cronică. De notat presiunea peste 100 cm apă în balonul proximal. În partea stîngă a graficului sînt prezente unde de tip II (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

tat, uneori pînă în rect și declanșînd senzația nevoii de defecație (fig. 176).

Inițierea contracției în masă este completată în aproximativ 30 secunde și relaxarea segmentului contractat se face în următoarele 2—5 minute. În timpul contracției în masă mișcările de segmentare se opresc, haustrele dispar complet și se reiau după ce contracția în masă a dispărut (15).

Apariția mișcărilor în masă postprandial este datorată, cel puțin parțial, reflexelor gastro-colic și duodeno-colic, declanșate de distensia stomacului și, respectiv, a duodenului. Aceste reflexe continuă să se producă, cu o intensitate diminuată, și după secționarea inervației vegetative extrinseci, demonstrînd că sînt coordonate de plexul mienteric și probabil de gastrină, care, eliberată din mucoasa antrală



ca urmare a distensiei, inhibează tonusul valvei ileocecale și accelerează motilitatea colonică. Stimularea intensă a parasimpaticului și chiar simpla supradistensie a colonului declanșează de asemenea mișcări în masă. Iritațiile colonului pot iniția asemenea mișcări, la cei cu colită ulceroasă înregistrându-se frecvent mișcări în masă care persistă aproape tot timpul.

Manometria arată că, excepție făcând perioada de timp cât se deplasează aboral o undă de contracție în masă, colonul este liniștit. De aceea, drogurile care liniștesc colonul și reduc activitatea de segmentare, ca de exemplu anticolinergicele, agravează diareea simplă, în schimb, drogurile care măresc tonusul și astfel declanșează potențiale de acțiune întârzie și reduc frecvența scaunelor în diareea simplă.

Cercetări roentgenografice, la pacienți la care se administrase o suspensie baritată în ziua precedentă, au adus contribuții importante la identificarea motilității colonului (17). Prin filme efectuate în fiecare minut pe perioade de 1—3 ore, s-au putut identifica două tipuri de activități motorii, prima produsă de sistola haustrală, cuprinzând una sau mai multe haustre, producând sau nu propulsie, care, atunci când există, se face în ambele direcții, iar cea de a doua o contracție inelară propulsivă, care se deplasează de asemenea în ambele direcții. Aceste două tipuri de activitate nu corespund exact cu mișcările de segmentare și de propulsie evidențiate prin manometrie (18). Pe baza efectului mecanic aparent, aceste două tipuri de activitate au fost subîmpărțite. Într-un studiu efectuat pe 190 subiecți s-a demonstrat că cea mai simplă activitate motorie a colonului, prezentă la 38% din subiecți în repaus și la 13% după

masă, este mișcarea haustrală „în suveică“, corespunzând mișcărilor de segmentare, care realizează doar amestecul conținutului intestinal, dar nu și propulsia lui. Extensia acestei activități simple este propulsia sau retropulsia haustrală, care constă în contracția succesivă și secvențială a unei singure haustre, producând deplasarea conținutului intestinal pe distanțe de 5—20 cm, cu rată de 2—2,5 cm/min, într-un sens sau celălalt. Deplasarea aborală în studiul citat a fost observată la 36% din subiecți în repaus și la 57% postprandial, iar deplasarea în sens invers — adoral — a fost prezentă la 30% din subiecți în repaus și la 52% după masă. Unii subiecți examinați au prezentat mișcări în ambele sensuri (19). O mișcare mai complexă este propulsia haustrală, care poate fi sistolică, realizându-se prin unirea a 3 sau mai multe haustre, tranzitul fiind urmarea adăugării unei singure haustre la partea anterioară a masei și evacuarea unei haustre la coada ei, sau serială când după unirea a 3 haustre una din ele se golește, transferind conținutul ei celorlalte două haustre. Propulsia haustrală produce deplasări în ambele direcții cu rate de până la 5 cm/min, activitatea sistolică fiind cea mai convenabilă pentru deplasarea conținutului lichid sau doar a lichidului dintre componentele solide. Ambele activități au fost prezente la 9% din subiecți în repaus și la 17% postprandial.

Contracțiile propulsive pot avea mai multe grade de amplitudine. Undele peristaltice sînt inele de contracție, care se deplasează mișcînd conținutul colonic pe distanță de 5—10 cm, cu rate obișnuit mai mici de 1 cm/min. Atunci când au intensitate maximă ele se identifică cu peristaltismul propriu-zis, constituit din contracții inelare propagate

**DISTRIBUȚIA ACTIVITĂȚII MOTORII A COLONULUI**  
(REPRODUS DUPĂ RITCHIE J. A., 1968)

	Proporția de colon rămânând inactiv		Proporția de colon prezentând segmentare nonpropulsivă	
	In repaus (%)	Postprandial (%)	In repaus (%)	Postprandial (%)
Cec și colon ascendent	42	16	38	45
Colon transvers	8	5	44	20
Colon descendent	25	19	31	18
Colon pelvin	34	26	22	28
Rect	60	59	20	22
Intregul colon (medii)	32	21	35	25

pe distanțe de 18—20 cm, precedate de relaxare și adesea urmate de contracție tonică. Contracții de acest tip, prezente la 6% din subiecți în repaus și la 8% postprandial, se deplasează în ambele sensuri. În sfârșit, mișcările în masă, care propulsează conținutul colonic pe mari distanțe, exclusiv aboral, cu rate de 5—35 cm/min, sînt rare în stare de repaus și atunci cînd au fost observate au apărut postprandial. Aceste unde, care pot evacua pînă la jumătate din conținutul colonului, propulsează atît conținutul lichid cît și cel solid (tabelul XXVIII).

Activitatea mecanică a colonului, caracterizată prin diversele tipuri de mișcări menționate anterior, prezintă aspecte variate în diversele segmente ale colonului.

Cecul, care nu conține decît gaze și resturi ale prînzului precedent, de îndată ce începe să primească conținut ileal prezintă mișcări antiperistaltice. La cîine și pisică undele antiperistaltice debutează, sub forma unui inel tonic de contracție, la un nivel ridicat al colonului ascendent și apoi coboară lent spre cec, fără a fi precedate de o undă de relaxare. Activitatea antiperistaltică apare sub formă de cicluri, care durează 2—8 minute și au ca

rezultat brasajul susținut al conținutului cecal, necesar pentru realizarea adecvată a reabsorbției hidro-saline. În condiții fiziologice aceste mișcări nu produc regurgitarea conținutului cecal prin valva ileocecală, deoarece deschiderea acestuia necesită o presiune cecală de peste 50—60 cm apă (13). La om undele antiperistaltice, obișnuit foarte slabe, negate chiar de unii autori, debutează la nivelul colonului transvers în apropierea flexurii hepatice. Conținutul cecal umple și apendicele, care după umplere prezintă mișcări de contorsiune, vermiculare, după care se evacuează și se umple din nou.

Colonul proximal prezintă o activitate motorie care ocupă 20—50% din timpul de înregistrare și este constituită în cea mai mare parte din mișcări de segmentare, ritmice, asimetrice și în general staționare. Rareori survin mișcări de segmentare propagate, declanșate fie de o nouă ingestie de alimente, fie de modificări fizico-chimice intraluminales, care au ca rezultat propulsia conținutului colonic pe distanțe scurte. Propulsia pe mari distanțe realizează rarele mișcări de transport în masă, care, apărute obișnuit în colonul proximal, împing cu forță



aboral conținutul colonic pe distanțe de 10—100 cm, uneori chiar pînă în rect.

Colonul distal are o activitate motorie mai intensă decît cea a segmentului precedent, prezentă în peste 50% din timpul de înregistrare și care constă din mai multe tipuri de mișcări. Deși pînă la acest nivel conținutul colonic și-a schimbat consistența devenind semisolid și, deci, este de presupus că reabsorbția hidro-electrolitică este mult mai redusă, mișcările de segmentare sînt și mai frecvente. Fiind staționare și simetrice, contracțiile de segmentare nu contribuie la progresiunea conținutului colonic, ci realizează chiar un baraj, cu atît mai puternic cu cît aceste mișcări sînt mai frecvente și mai puternice, contribuind astfel la continență. Propulsia conținutului colonic în acest segment este asigurată de mișcările de transport în masă, inițiate în colonul proximal de către alimentație sau activitatea nervoasă somatică. Mișcările peristaltice propagate și coordonate sînt excepțional de rare în colonul distal, iar mișcările antiperistaltice sînt și mai rare.

Rectul, obișnuit gol sau aproape gol, prezintă o activitate motorie, mai ales în partea sa superioară, care se contractă segmentar, mai frecvent chiar decît colonul sigmoid. Această activitate tinde să întîrzie fluxul conținutului sigmoidian în rect (7). Contracțiile în masă sau contracțiile segmentare succesive ale sigmoidului realizează transportul materiilor fecale în rect, declanșînd reflexul defecației (23).

### Tranzitul colonic

Motilitatea colonică descrisă anterior este prezentă doar segmentar sau regional, de aceea numai ra-

reori se poate observa un colon complet inactiv, sau un colon în activitate pe toată întinderea sa (21). În general se admite că la nivelul colonului drept predomină mișcările haustrale și propulsia sistolică, datorită cărora conținutul colonic vine în contact mai larg cu mucoasa, astfel fiind facilitată reabsorbția hidro-electrolitică, iar colonul stîng, a cărui funcție este de a stoca și elimina periodic reziduurile alimentare, prezintă mai ales mișcări de propulsie seriată și peristaltice. În realitate însă, de-a lungul colonului pot fi observate toate tipurile de activitate motorie descrise anterior. Distribuția activității motorii a colonului este sumarizată în tabelul XXIX. reprodus după Ritchie J. A. (1968) (17).

În perioadele interprandiale diversele mișcări ale colonului propulsează conținutul endoluminal cu o rată medie de 8 cm/oră, iar retropropulsia este de 3 cm/oră, ca urmare propulsia netă este de 5 cm/oră; la constipați rata progresiei este doar de 1 cm/oră. De îndată ce a avut loc ingestia de alimente, ca urmare a reflexelor digestive și a descărcărilor de hormoni gastro-intestinali (în special datorită efectelor fiziologice ale colecistokininei), se produce o intensă activare a motricității colonului, consecutiv căreia progresiunea conținutului colonic ajunge la 14 cm și, deoarece retropulsia nu se modifică, propulsia netă crește la 11 cm/oră. Administrarea unui drog colinergic cu acțiune de lungă durată poate mări propulsia netă pînă la 20 cm/oră (21).

Timpul de tranzit colonic depinde de numeroși factori, care acționează pe cale reflexă și/sau umorală. Dintre acești factori menționăm: ingestia alimentară, care prin

**TIPURILE DE CONTRACȚII ALE COLONULUI**  
(REPRODUS DUPĂ RITCHIE J. A., 1968)

Tipul de mișcare	Frecvența apariției		Distanță parcursă	Rată
	În repaus (%)	Postprandial (%)		
Segmentare haustrală	38	13	0	0
Propulsie haustrală	36	57	5—10 cm	2,5 cm/min
Retropulsie haustrală	30	52	5—20 cm	2,5 cm/min
Propulsie multihaustrală				
— Sistolică	9	17	variabilă	5 cm/min 2,5 cm/min
— Serială	—	—	5—10 cm	0,1—2,0 cm/min
Unde peristaltice				
Peristaltism	6	8	18—20 cm	1—2 cm/min
Propulsie în masă	rare	12	30 cm	5—35 cm/min

reflexul gastro-colic mărește activitatea propulsivă a colonului, volumul și constituția alimentelor ingerate (raportul dintre solide și lichide, conținutul în reziduuri nedigerabile și în special în fibre „dietetice“, fluxul de apă și sare pe care îl determină etc.), activitatea fizică (sedentarismul întârzie tranzitul), factorii psihoemoționali, periodicitatea evacuării fecalelor etc.

Pe baza a numeroase cercetări efectuate, se admite că în medie prima parte a unui prânz de probă ajunge în cec la 4 ore, iar după 8—9 ore întreaga parte nedigerată a prânzului a trecut în cec. Primele resturi ale prânzului ingerat ajung în 6 ore la flexura hepatică, în 9 ore la flexura splenică și în 12 ore în colonul pelvin. De aici transportul lor pînă la anus se face mult mai lent, după 72 ore aproximativ 25% din resturile prânzului fiind prezente încă în rect (1). Faptul că subiectul normal are scaun la 24 ore poate duce la concluzia că timpul de tranzit colonic este de 24 ore. Cercetări mai recente, constînd în incorporarea în alimentele ingerate de  $^{51}\text{CrCl}_3$ , urmată de determinarea radioactivității fecalelor, sau în in-

gestie odată cu alimentele a unor mărgelile de plastic radioopace și urmărirea lor radioscopică de-a lungul colonului, au adus o serie de precizări asupra tranzitului colonic. Astfel după prânzul cu  $^{51}\text{Cr}$ , izotopul apare în scaun la 24 ore, maximum de radioactivitate a fecalelor este la 36 ore, pînă atunci eliminîndu-se însă numai aproximativ jumătate din cantitatea administrată. De abia după 41/2 zile s-a eliminat 95% din totalul izotopului ingerat. Aceasta demonstrează că fiecare scaun conține și reziduuri ale alimentelor ingerate cu 2—4 zile înainte, ca urmare a amestecului reziduurilor unui prânz cu cele ale prânzurilor precedente. Amestecul se pare că are loc exclusiv în cec, timpul mediu de amestec fiind de 24 ore. Apoi reziduurile amestecate sînt evacuate în colonul stîng unde, ca urmare a creșterii viscozității lor datorită reabsorbției de apă, nu mai au loc noi amestecuri și de aceea tranzitul lor devine mai regulat. La oamenii normali tranzitul totalității reziduurilor alimentare este, deci, de 4—5 zile, iar la cei constipați poate ajunge pînă la 4—6 săptămîni (1).



## Materiile fecale

Materiile fecale se prezintă ca o masă neomogenă, păstoasă, de culoare brun-gălbuie, cu miros caracteristic, constituită dintr-un amestec complex de reziduuri alimentare, secreții digestive, celule intestinale descumate și bacterii. Cantitatea și unele proprietăți ale fecalelor au importanță diagnostică în anumite afecțiuni digestive.

TABELUL XXX

CANTITATEA SCAUNULUI LA NOU-NĂSCUȚI, SUGARI ȘI ADULȚI  
(REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

Tipul scaunului	Cantitatea
Meconiu	70—90 g
Sugar hrănit cu lapte de mamă	30—40 g/24 ore
Sugar hrănit cu lapte de vacă	15—25 g/24 ore
Sugari de la 2 luni la 6 ani	6,6—54,1 g/24 ore
Bărbați adulți pe dietă obișnuită	35—224 g/24 ore (medie 124 g)

Cantitatea materiilor fecale variază considerabil în condiții fiziologice, în funcție de vîrstă și alimentație. În tabelul XXX sînt prezentate greutateile scaunelor la nou-născuți, sugari și copii, comparativ cu cele ale adulților. La adult cantitatea de materii fecale eliminată zilnic este cuprinsă între 100 și 200 g, mai mică în cazul alimentației carnată și cu glucide rafinate sărace în reziduuri. Scaune rare și cu greutate redusă (10—25 g) există însă și în condiții de inaniție. Scaunele au greutate crescută în diverse condiții patologice caracterizate prin tulburări digestive (achilie gastrică, insuficiență pancreatică și biliară, celiakie, enterită regională, rezecții de intestin

subțire etc.), cînd pot ajunge la 1 000 g și chiar mai mult.

Consistența fecalelor depinde mai ales de conținutul în apă, dar și de viteza tranzitului intestinal, gradul de absorbție a apei și eliminarea ei pe alte căi, natura alimentelor ingerate. În general alimentația vegetariană scade consistența scaunului, iar cea carnată o mărește. Diareile sînt caracterizate prin scaune moi, lichide, iar constipațiile prin scaune dure, uscate. Prezența de cantități crescute de mucus, lipide, detritusuri conferă scaunului o consistență viscoasă, păstoasă.

Culoarea fecalelor este datorată în condiții fiziologice pigmentilor biliari, de aceea atunci cînd bila nu mai ajunge în intestin (acolie) scaunele se decolorează. Scaunele sugarului hrănit la sîn au culoare galben-aurie din cauza bilirubinei, devin verzi prin expunere îndelungată la aer (biliverdină), iar la sugarii hrăniți cu lapte de vacă au culoare maro (stercobilină). La adulți culoarea scaunului variază în funcție de gradul de reducere a pigmentilor biliari sub influența bacteriilor colonice (stercobilină, bilifuscină, mezo-bilifuscină). Alimentația carnată conferă scaunului o culoare mai închisă, iar alimentația vegetariană o culoare mai deschisă. Ingestia anumitor alimente (mure, vișine, sfeclă, cafea, ciocolată etc.), dă scaunului culoare maro-roșiatică, ingestia unor mari cantități de clorofilă colorează scaunul în verde, administrarea unor medicamente (cărbune, bismut, fier redus) este urmată de scaune negre, a altor medicamente (calomel) de scaune de culoare verde închis, iar după săruri de bariu scaunul este alb-cenușiu. Culoarea scaunelor este mai deschisă în cazul diareilor, din cauza tranzitului rapid și mai închisă în cazul constipațiilor.

Mirosul caracteristic al scaunului este datorat în cea mai mare parte indolului și scatolului, dar contribuie și hidrogenul sulfurat, mercaptanii și alte substanțe odorante. În cazul alimentației carnate predomină mirosul intens putrid, care poate lipsi în cazul alimentației vegetariene, iar scaunele „de lapte” ale sugarilor sunt aproape inodore. Stimularea excesivă a proceselor de fermentație conferă scaunelor un miros acid, acrisor, celor de putrefacție un miros putrid (de ouă stricate), iar excesul de mucus dă scaunului un miros fad, asemănător celui al spermei.

Reacția chimică a scaunelor depinde de alimentație, viteza tranzitului intestinal, caracteristicile cantitative și calitative ale florei intestinale etc. Meconiul are pH mediu 6,1 (cu limite extreme 5,7—6,4), scaunul sugarului hrănit la sân are pH mediu 5,1 (4,0—7,1), al celui hrănit cu lapte de vacă 6,5 (5,0—7,5), iar pH-ul mediu al scaunelor adultului este în jur de 7 (5,92—8,0). Intensitatea proceselor de fermentație acidifică și mai mult scaunul, din cauza acizilor organici, iar activitatea proceselor de putrefacție alcalinizează scaunele, din cauza generării de  $\text{NH}_3$ .

Osmolaritatea fecalelor depinde în primul rând de concentrația unor ioni și anume a cationilor  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  și în parte a  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Mg}^{2+}$  și a anionilor  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , acizi organici și în parte a fosfaților și sulfatilor. Valoarea medie a osmolarității fecalelor este de 357 mmol/kg (cu limite extreme 284—430).

Compoziția materiilor fecale este variabilă în funcție de vîrstă, individ, alimentație (deși mare parte din constituenții fecalelor nu provin din alimentele ingerate). În condiții obișnuite apa reprezintă 75—80% și substanțele solide 20—25%, din care

14—30% sînt bacterii și 25—40% reziduuri alimentare (celuloză, fibre musculare etc.), 1/3 sînt substanțe anorganice, 1/3 substanțe azotate, 1/6 lipide și 1/6 celuloză și substanțe asemănătoare.

Substanțele anorganice sînt reprezentate de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{I}^-$ , de origine predominant endogenă, de aceea concentrația lor este puțin influențată de alimentație, și  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  și oligoelemente care provin predominant din alimentație. Eliminările zilnice ale principalilor ioni prin fecale la adulți sînt următoarele-

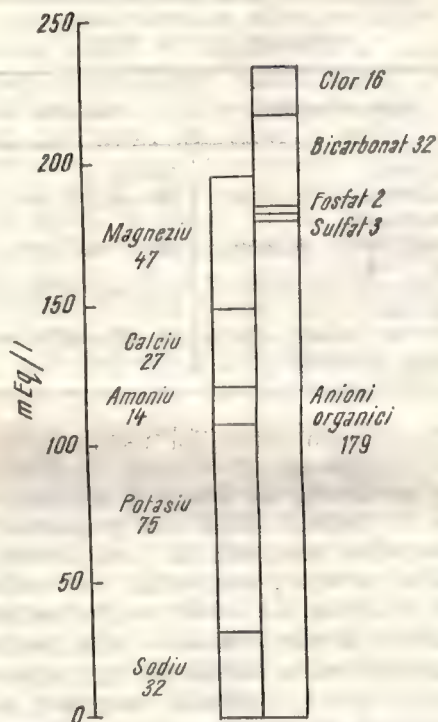


Fig. 177 — Concentrația electroliților în dializatele de fecale (reprodusă după Mailman D. S., 1977).

le:  $\text{Na}^+$  50—150 mmol,  $\text{K}^+$  50—75 mmol,  $\text{Ca}^{2+}$  10—40 mmol,  $\text{Mg}^{2+}$  10—20 mmol,  $\text{HCO}_3^- < 30$  mmol/kg, fosfor 25—50 mmol, clor 50—150 mmol (fig. 177).



Substanțele organice ale scaunului sînt reprezentate de lipide și derivați (5—20%), substanțe azotate (2—3%), celuloză nedigerată (2%), stercobilină, mucus etc. Lipidele, care se elimină prin scaun la copii în cantități sub 2 g/zi și la adulți sub 5—6 g/zi, provin în proporție de aproximativ 50% din celulele intestinale descuamate și 15% din bacteriile moarte, restul fiind de proveniență alimentară. Prin fracționare, lipidele scaunului apar a fi constituite din acizi grași liberi (41,9%), di- și trigliceride (15,9%), fosfolipide (6,3%), sterine libere (28,7%), esteri ai sterinelor (7,2%). Eliminările de lipide prin scaune cresc în diverse forme ale sindromului de malabsorbție, în afecțiuni bilio-pancreatice și în obstrucțiile limfaticelor intestinale. Substanțele azotate se elimină prin scaun în următoarele cantități (exprimate în mmol N<sub>2</sub>/24 ore): la copii de la 0—1 an 40, de la 1—4 ani 46, de la 4—10 ani 48, peste 10 ani 64,

iar la adulți în medie 128. Conținutului azotați ai scaunului provin din celulele descuamate ale epiteliului intestinal, secreții digestive, enzime celulare, pancreatice, bacteriene, resturi alimentare nedigerabile (tendoane, cartilaje etc.), pigmenți biliari și produșii lor de degradare (stercobilină 20—280 mg/24 ore, coproporfirină I și II 400 mg/24 ore). În scaunul normal se găsesc de asemenea polizaharide, nedigerabile la om, și anume celuloză, hemiceluloză și lignină, iar la sugar se pun în evidență frecvent mici cantități de glucoză, galactoză și/sau lactoză. Acizii organici (formiat, acetat, propionat, butirat, izobutirat, valerianat, izovalerianat, succinat, lactat, fumarat), care în dializatul fecalelor pot constitui pînă la 75% din totalul anionilor, rezultă prin acțiunea enzimelor bacteriene asupra hidraților de carbon nedigerati și produc scăderea pH-ului și creșterea conținutului hidric al scaunului.

### Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif*. Doin Editeurs, Paris, 1980.
2. CAPRILLI R., VERNIA P., FRIERI F., MELCHIORRI R. — *Rendic. gastroent.*, 1975, 7, 65.
3. CASTRO G. — Principles of digestion and absorption. In: „Gastrointestinal Physiology” (sub red. Johnson L. R.), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis 1977, p. 95—108.
4. CASTRO G. — Digestion and absorption of specific nutrients. In: „Gastrointestinal Physiology” (sub red. Johnson L. R.) The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 122—138.
5. COHEN R. J., HARRIS L. D., LEVITAN R. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 72.
6. DEVROEDE G. F., PHILLIPS S. F. — *Gastroenterology*, 1969, 56, 101.
7. DUTHIE, H. L. — *Gastroenterology*, 1975, 3, 467.
8. GUYTON A. C. — *Textbook of Medical Physiology*, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 891.
9. HAWKER P. C., MASHITER K. E., TURNBERG L. A. — *Gastroenterology*, 1978, 6, 1201.
10. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Movements of the alimentary Canal. In: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice” The Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, ed. a IX-a, p. 8—95.
11. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Secretion and Absorption in the Intestine. In: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice”. The Williams & Wilkins Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, ed. a IX-a, p. 2.
12. JARRETT R. J., GAZET J. C. — *Gut*, 1966, 7, 271.
13. KELLEY M. L., GORDON E. A., DEWEESE J. A. — *Amer. J. Physiol.* 1965, 207, 333.
14. MAILMAN D. S. — Fluid and Electrolyte Absorption, In: „Gastrointestinal Physiology” (sub red. Johnson L. R.), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 109—120.

15. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion.* Simep Editions Villeurbanne, 1976.
16. MOLLE D. — *Nouv. Presse méd.*, 1981, 10, 471.
17. RITCHIE J. A. — *Gut.*, 1968, 9, 442 și 502.
18. RITCHIE J. A. — *Gut.*, 1971, 12, 350.
19. RITCHIE J. A., TRUELOVE S. C., ARDRAN G. M., TUCKEY M. S. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 697.
20. SHAFIKU A. — *Invest. Urol.*, 1976, 13, 271.
21. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — *The large intestine.* In: „Sodeman's Pathologic Physiology“ (sub red. Sodeman W. A. și Sodeman Th. M.), W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a VI-a, p. 860—880.
22. TRUELOVE S. C. — *Physiol. Rev.*, 1966, 46, 457.
23. WEISBRODT N. W. — *Motility of the large intestine.* In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. Johnson L. R.), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 35—42.
24. \* \* \* — *Wissenschaftliche Tabellen* Geigy, 1977.

## Gazele intestinale

Tractul gastro-intestinal conține intraluminal o anumită cantitate de gaze. Cercetările efectuate cu o tehnică adaptată de pletismografie a corpului, utilizată curent pentru a determina volumele pulmonare, au precizat că în tractul digestiv al adultului normal se găsesc în medie 150 ml gaze, din care 50 ml în fornixul gastric și 100 ml în intestin și colon (7). Prin tehnica „spălării“ gazelor intestinale, care constă în infuzia rapidă în jejunul superior de argon ce împinge gazele existente pînă în rect unde pot fi colectate cantitativ și analizate, la un lot de 11 matorți normali s-au găsit volume de gaze intestinale între 30 și 200 ml (în medie 90 ml) (1). Cantitatea de gaze din intestin suferă mari variații în funcție de alimentație (4), ingestia în exces a unor alimente (fasole, mazăre, soia, conopidă, varză etc.) fiind urmată de generarea unor cantități de gaze intestinale pînă la 1 000—1 500 ml. În general, se admite că în intestin se produc zilnic 7—10 l gaze și prin anus se elimină aproximativ 500 ml (6).

Prin tehnica „spălării“ gazelor intestinale s-a putut analiza și compoziția amestecului gazos, la 4 ore după breakfast, găsindu-se pe un lot de 10 adulți sănătoși următoarele proporții procentuale ale principale-

lor gaze:  $N_2=24-80$ ;  $O_2=0,1-2,3$ ;  $H_2=0,6-47$ ;  $CH_4=0-26$  și  $CO_2=4,3-29$ , la care se adaugă și mici cantități de alte gaze. Probabil că prin această tehnică se subestimează procentul de  $O_2$  și de  $CO_2$ , deoarece în timpul străbaterii intestinului flora bacteriană consumă o parte din  $O_2$  prezent în amestec, iar  $CO_2$  difuzează parțial din intestin, echilibrându-se cu  $P_{CO_2}$  din sîngele vaselor mucoasei. Compoziția amestecului gazos intestinal diferă în funcție de nivelul recoltării, în stomac existînd doar aer ( $N_2=78\%$ ,  $O_2=21\%$ , alte gaze  $1\%$ ), în duoden se găsește în plus  $CO_2$ , rezultat al neutralizării  $HCl$  și al acizilor proveniți din digestia alimentelor, iar în rect predomină  $N_2$ , ajungînd pînă la  $80\%$ , dar se găsesc și alte gaze rezultate ale activității metabolice a florei bacteriene ( $H_2=0,1-47\%$ ;  $CO_2=5-29\%$ ;  $CH_4=0-26\%$  și  $O_2=0-2\%$ ) (4).

Gazele intestinale provin din 4 surse principale și anume:

1. Deglutiția aerului atmosferic cu ocazia alimentării și a înghițirii salivei, este răspunzătoare de mai puțin de  $1/3$  din totalul gazelor prezente în tractul digestiv. Cercetările efectuate pe cîini cu ocluzie intestinală, la care după ligatura și a esofagului se produce doar o distensie gazoasă minimă, au argumentat ipoteza că deglutiția aerului atmosferic este sursă principală a gazelor intes-



tinale (10). În aceste experiențe s-a omis însă faptul că imposibilitatea alimentării animalelor lipsește intestinul de substraturile din care se generează gazele. Nici argumentul clasic, că  $N_2$ , care nu este produs de bacterii și nici de reacții chimice, s-ar găsi în gazele rectale într-o proporție similară celei din aerul atmosferic, nu este valabil în susținerea ipotezei potrivit căreia gazele intestinale provin din aerul înghițit, deoarece valoarea de 70% este o medie, extremele procentului de  $N_2$  din gazele intestinale fiind între 25 și 85, cu atât mai scăzute cu cât evacuarea a fost mai rapidă. Aceste date dovedesc că în condiții obișnuite deglutiția aerului atmosferic este o sursă slabă pentru constituirea amestecului gazos intestinal, la care contribuie doar prin  $N_2$ , deoarece  $O_2$  este consumat de flora intestinală sau difuzează în sângele vaselor mucoasei.

2. Neutralizarea acizilor secretați și/sau produși în tractul digestiv de către bicarbonatul din secrețiile pancreatico-biliare reprezintă o sursă importantă de  $CO_2$ . Deoarece neutralizarea a 1 mEq  $H^+$  de către 1 mEq  $HCO_3^-$  eliberează 22,4 ml  $CO_2$ , iar după un prânz mai copios se secretă până la 150 mEq HCl, această reacție de neutralizare poate furniza peste 3 000 ml  $CO_2$ , explicând cea mai mare parte a gazelor duodenale în perioada postprandială (8).  $CO_2$  format în intestinul superior este resorbit aproape total, iar  $CO_2$  din gazele colonice provine atât din neutralizarea, prin  $HCO_3^-$  secretat de mucoasa colonului, a acizilor organici formați de către flora colonică, cât și din decarboxilarea aminoacizilor, degradarea ureei și metabolismul florei bacteriene aerobe. În colon  $CO_2$  se absoarbe parțial și mai lent decât în segmentele superioare ale

intestinului și în parte se elimină prin anus.

3. Activitatea metabolică bacteriană este o sursă importantă de gaze, mai ales în colon unde flora microbiană este mult mai abundentă și mai complexă, în special în condițiile deplasării mai lente a conținutului intestinal sau atunci când sînt sechestrate reziduuri alimentare glucidice și/sau protidice într-o ansă oarbă sau în diverticuli, în care are loc o multiplicare excesivă bacteriană. Astfel fermentația glucidelor nedigerate în intestinul subțire, produce  $H_2$  în cantități proporționale cu cele ale reziduurilor ajunse în colon. Germenii care produc  $H_2$  nu sînt încă identificați, dar probabil că printre ei se află și *Escherichia coli*. Ingestia de polizaharide, conținute în unele vegetale și fructe și care nu pot fi digerate în intestinul subțire, este urmată de digestia lor sub acțiunea florei de fermentație, rezultînd mari cantități de  $H_2$ . Astfel, în cazul cînd ingestia de fasole, soia etc. ajunge să reprezinte 25% din aportul caloric se produc pînă la 200 ml gaze/oră, iar la pacienții cu deficit de lactază după ingestia de lapte se generează 4 ml gaze/oră, prin fermentarea lactozei în colon. Dovada că  $H_2$  este un subprodus al fermentației este absența producerii lui la animalele *germ-free* și la nou-născuți, la care flora de fermentație lipsește din colon.  $H_2$  produs prin fermentație este în parte absorbit (14% din total), fiind eliminat prin respirație și în cea mai mare parte este eliminat cu gazele anale. Toate tipurile de fermentație produc și acizi organici, care sînt neutralizați parțial de  $HCO_3^-$ , mărind producția de gaze intestinale prin  $CO_2$  care se degajă din reacția de neutralizare.

Un alt gaz, produs al metabolismului florei strict anaerobe intestinale, este metanul ( $CH_4$ ), a cărui

producere, spre deosebire de cea a  $H_2$ , nu depinde de prezența unor substraturi exogene în colon, dovadă fiind neinfluențarea de către inaniție sau ingestia unor glucide neabsorbabile dar fermentabile (2). Bacteriile care produc  $CH_4$  sînt prezente numai în colonul a aproximativ 1/3 din oameni, probabil mai mult ca o caracteristică familială rezultată mai degrabă ca urmare a unor factori de mediu decît a unor factori genetici. Parte din  $CH_4$  produs este absorbit, parte este eliminat prin anus.

4. Difuziunea gazelor din intestin în sângele din vasele mucoasei se face pe baza gradientelor presionale și deci poate fi bidirecțională. Astfel azotul, înghițit cu aerul cu ocazia deglutițiilor în cantități de aproximativ 1 000 ml zilnic, este transportat aboral și, pentru că nu este solubil în apă și nici nu se consumă, se resoarbe lent și în cantități minime din colon și în cea mai mare parte este eliminat prin anus. În schimb  $O_2$ , înghițit de asemenea cu aerul atmosferic, cu toate că este foarte puțin solubil în apă și străbate greu celulele, pătrunzînd lent în sângele port este fixat cu aviditate de eritrocite, astfel fiind menținut permanent un gradient de concentrație, care asigură difuziunea sa din lumenul intestinal în vasele sanguine din mucoasa intestinului superior. Dacă gazele rămîn mai multe ore în colon, amestecul final conține peste 75%  $N_2$  și puține alte gaze, deoarece acestea au avut timp să se resoarbă. În schimb, dacă gazele străbat colonul rapid,  $N_2$  reprezintă numai aproximativ 20%, iar  $CO_2$ ,  $H_2$ ,  $CH_4$  etc. constituie 80% din total. Aceste date dovedesc importanța reabsorbției gazelor din intestin și dependența acestui proces de viteza tranzitului intestinal.

Gazele străbat colonul mai rapid decît lichidele sau fecalele semilichi-

de, deoarece rezistența pe care o opun haustrele este mai mică. Activitatea colonului este de obicei suficientă pentru a preveni stratificarea conținutului fecal lichid și solid în faze separate, dar nu și pentru a preveni separarea unei faze gazoase, ceea ce permite o mobilitate separată pentru gaze (9). Emiterea unor cantități crescute de gaze cel mai adesea nu este consecința unei hiperactivității bacteriene, ci a unei activități motorii excesive a colonului, care evacuează gazele înainte de a fi avut timp să fie absorbite.

Cantitatea de gaze din tractul digestiv poate să crească semnificativ în diferite condiții patologice. Fără a intra în detalii, menționăm doar că mecanismele meteorismului abdominal constau, fie în excesul deglutiției aerului atmosferic — aerofagie — (nevrotici, sialoreici, tabagici, tahifagici și cei cu un tic al deglutiției), fie în producerea excesivă a gazelor în intestin (exacerbarea florei bacteriene, sindromul de ansă oarbă, rezecția valvei ileocecale etc.) sau în colon (ajungerea unor cantități exagerate de reziduuri alimentare insuficient digerate prin depășirea capacității digestive normale sau prin insuficiența secrețiilor biliare, pancreatice sau intestinale) (4).

Pacienții și chiar medicii admit obișnuit că durerile abdominale, „funcționale” și meteorismul sînt determinate de acumulări excesive de gaze în intestin datorate aerofagiei. Cercetări comparative, efectuate pe un lot de asemenea bolnavi și pe un lot de martori, prin tehnica „spălării” gazelor intestinale, au demonstrat însă că această opinie este greșită. Astfel, la martori s-a găsit un volum mediu de gaze intestinale de  $199 \pm 35$  ml, iar compoziția amestecului gazos a fost cea menționată anterior, iar la 18 pacienți cu dureri



abdominale funcționale și meteorism volumul gazelor intestinale a prezentat valori apropiate ( $176 \pm 28$  ml), compoziția și rata acumulării celor 5 gaze principale fiind de asemenea asemănătoare. Rezultate similare au fost obținute și atunci când determinările au fost efectuate la 90 minute după un prânz standard, dar la cei cu disconfort abdominal o parte mai mare din gazul infuzat în jejun a refluat

în stomac, în loc să se deplaseze caudal și durerile abdominale au apărut mai frecvent în timpul infuziei gazului (3). Aceste rezultate dovedesc că durerile și meteorismul abdominal nu sînt consecința acumulării excesive de gaze în intestin, ci mai ales a unei tulburări a motricității și a unui răspuns dureros exagerat la distensia cu volume de gaze bine tolerate de martori (3).

### Bibliografie selectivă

1. BEDELL G. N., MARSHALL R., DUBOIS A. B. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1956, 35, 336.
2. BOND J. H., ENGEL R. R., LEVITT M. D. — *J. Exper. Med.*, 1971, 133, 572.
3. BOND J. H., LEVITT M. D. — *Medical Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 155.
4. BOLZE M. — *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 3 329.
5. DAVENPORT H. W. — *A digest of Digestion, Year Book Med. Publ. INC Chicago*, 1975, p. 119—120.
6. GUYTON A. C. — *Textbook of Medical Physiology*. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 900—901.
7. LEVITT M. D. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1394.
8. RUNE S. J. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 533.
9. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — *The Large Intestine*. In *Pathologic Physiology*, sub red. Sodeman W. A. și Sodeman Th. M., W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a V-a, p. 869.
10. WANGENSTEEN C. H., REA C. E. — *Surgery*, 1939, 5, 327.

### Flora intestinală

Cercetările recente au adus numeroase informații asupra structurii și importanței florei intestinale, atît pentru acțiunile asupra resturilor alimentare și a medicamentelor, cît și pentru acțiunea protectoare față de invazia intestinului de către alți germeni exogeni.

Viața nu este posibilă fără floră microbiană intestinală, ceea ce arată că aceasta are un rol important în asigurarea homeostaziei locale, precum și în alte funcții specifice (7, 9).

Intestinul nou-născutului este steril în primele ore după naștere și se colonizează în primele 24 de ore (6), prin intermediul laptelui matern, cu lactobacili anaerobi, enterococi, floră coliformă etc. Acești germeni se multiplică în primele 21 de zile de

viață, astfel încît la 3—4 săptămîni intestinul are o populație microbiană fiziologică aproape completă (9, 2). La adult flora microbiană este heterogenă, prezentînd variații cantitative și calitative de la un segment la altul și chiar de la o ansă intestinală la alta.

Existența florei intestinale, sub aspect cantitativ, calitativ, de patogenitate etc., depinde de echilibrul factorilor imunologici locali, intestinali, precum și de secrețiile exocrine ale segmentelor digestive vecine (HCl gastric, secreția bilio-pancreatică), de peristaltica intestinală etc.

Populația microbiană intestinală crește progresiv dinspre segmentele proximale spre cele distale, atîngînd concentrația maximă în colon (9, 5).

În salivă se găsesc  $10^{-6}$ — $10^{-7}$  germeni/ml, rezultați din contaminare alimentară și cuprinzînd microorga-

nisme aerobe (streptococi, fusobacterii, lactobacili aerobi, neisseri etc.) și bacteroizi. Mediul acid gastric contribuie la distrugerea unor germeni ajunși la acest nivel din cavitatea bucală și împiedică înmulțirea germenilor care rezistă. Numărul germenilor din conținutul gastric este de aproximativ  $10^{-3}$ /ml. În duoden se găsește o populație microbiană de  $10^{-4}$ /ml, constind în special din streptococi, fusobacterii și lactobacili. În intestinul superior (jejun) există un număr redus de germeni ( $10^{-1}$ — $10^{-4}$ /ml lichid jejunal), aerobi, gram pozitivi (streptococi, enterococi, lactobacili, stafilococi etc.) levuri, puțini germeni coliformi gram negativi (*Escherichia coli*) și anaerobi (bacteroizi, lactobacili anaerobi etc.) de aceea, jejunul este considerat obișnuit ca steril. În intestinul inferior (ileon) crește numărul coliformilor și al streptococilor fecali ( $10^{-5}$ — $10^{-7}$ /g), precum și al anaerobilor (*Clostridium*, *Bacteroides fecalis*). În cec numărul germenilor crește mult ( $10^{-9}$ — $10^{-11}$ /g), predominând anaerobii (*Clostridium*, *Bacteroides fecalis*, lactobacili anaerobi etc.), unori și bifidobacteriile (strict anaerobe) și lactobacili (anaerobi facultativi) (3). Flora colonului, identică cu cea a fecalelor, este constituită din germeni strict anaerobi (bifidobacterii, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus putrificans*, *Bacillus spirogenes* etc.), germeni anaerobi facultativ și aerobi (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*), dar și stafilococi (*epidermidis*, *aureus*), streptococcus fecalis, lactobacili, aerobacter aerogenes, bacil butiric etc. Această floră variază individual și chiar la același individ în funcție de vîrstă și de alimentație (9). Cercetările microbiologice au identificat numeroase specii bacteriene, cu variații numerice de la  $10^{-6}$ /g de materii

fecale (enterobacterii), pînă la  $10^{-9}$ — $10^{-11}$ /g de fecale pentru germenii strict anaerobi și *Esch. coli*, stabilind, în pofida marilor variații individuale, masiva preponderență a florei anaerobe (raport 100/1).

În condiții fiziologice la nivelul colonului drept predomină flora de fermentație, aerobă, nepatogenă, care acționează asupra resturilor glucidice neatacate de enzimele digestive, rezultînd o serie de produși de degradare (acizi lactic, butiric, propionic, acetic etc., care explică reacția acidă a scaunelor,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_4$ , apă etc.) (1). O parte redusă a celulozei este scindată în colon pînă la glucoză, sub acțiunea unei celuloaze, furnizînd însă doar cantități neglijabile de energie, iar cea mai mare parte a celulozei, hemicelulozei și ligninei este eliminată la om ca atare, conferind consistență bolului fecal.

În colonul stîng predomină flora de putrefacție, anaerobă, a cărei acțiune se exercită asupra reziduurilor proteice nedigerate, asupra protidelor și produșilor de hidroliză neabsorbiți și asupra protidelor corpiilor bacterieni. Consecutiv acțiunii acestei flore rezultă aminoacizi, care sînt parțial utilizați de microorganismele colonice pentru sintezele proteice proprii și parțial sînt metabolizați sub acțiunea enzimelor bacteriene prin decarboxilare și deaminare (1), rezultînd o serie de substanțe toxice pentru organism (indol, scatol, histamină etc.) și diverse gaze ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  etc.) (4).

Anumite bacterii, situate în interiorul sau la nivelul membranei celulelor mucoasei, secretă urează care degradează ureea plasmatică și cea intraluminală, iar alte bacterii degradează constituenții bilei (sărurile, pigmentii și colesterolul) (1) (a se vedea „Funcțiile de digestie și absorbție în intestinul gros“).



În condiții normale, flora microbiană intestinală are 2—3 cicluri de înmulțire în 24 de ore, dar în stări patologice (sindromul de ansă oarbă) numărul acestor cicluri crește la 12—16/24 ore.

Flora intestinală este caracterizată prin numeroase și complexe interacțiuni între diverșii germeni, care se găsesc într-o competiție permanentă pentru resurse energetice, sintetizează factori toxici sau favorizantți ai creșterii bacteriene, modifică pH-ul mediului, făcând imposibilă supraviețuirea altor germeni, consumă  $O_2$ , favorizând dezvoltarea anaerobilor (4). Aceste interrelații complexe dintre germeni explică atât creșterea mai lentă a germenilor în intestin decât *in vitro*, cât și imposibilitatea unor germeni exogeni patogeni de a se implanta în intestin, dacă nu se găsesc în cantități foarte mari.

Flora bacteriană trăiește în echilibru cu organismul gazdă — eubioză —, exercitând o serie de efecte complexe, unele utile organismului, iar altele care pot deveni nocive în anumite condiții particulare (11). De altfel cercetările experimentale au dovedit că animalele crescute în condiții epidemico-sanitare obișnuite cresc mai bine, comparativ cu maritorii cu intestin sterilizat prin administrare de antibiotice, asimilează mai bine hrana, nu necesită o serie de aminoacizi esențiali, au puși mai mari și o mortalitate neonatală mai redusă.

Printre funcțiile mai importante ale florei intestinale fiziologice menționăm:

— Menținerea aspectului structural normal al mucoasei intestinale: Slesenger (1973), a demonstrat că animalele fără floră intestinală (axenice), prezintă treptat leziuni de tip degenerativ și apoi hiporegenerativ

la nivelul mucoasei intestinale, vilozitățile au tendință de aplatizare, țesutul limfatic scade cantitativ, microvilozitățile sînt lungi, subțiri și foarte friabile, iar cecul este dilatat și cu aspect de stază (11). Dacă se contaminează intestinul animalului respectiv cu germeni, aceste aspecte patologice se atenuează treptat, pînă la dispariție totală (7, 11).

— Prezența unor multiple tipuri de floră microbiană la nivelul segmentelor intestinale, diferite de la o ansă la alta, asigură o multiplicare coordonată a tulpinilor microbiene. Astfel, animalele axenice („*germ free*“), contaminate cu o singură tulpină de germeni, vor prezenta o multiplicare continuă și rapidă a acestora, cu eliminări cantitativ crescute prin materiile fecale. La animalele holoxenice (contaminate), diversele tipuri de germeni se vor multiplica variabil, uneori apărînd fenomene de stopare a multiplicării unor bacterii, dacă vreuna din tulpini are tendință de multiplicare excesivă. După cum s-a subliniat, IgA are un rol important în modelarea permanentă a procesului de multiplicare a florei intestinale.

Condițiile de patogenitate ale germenilor din lumenul intestinal au de asemenea o importanță particulară în influențarea stării morfofuncționale a mucoasei intestinale. În cazul proliferării unilaterale a unor germeni, sau în condiții de modificare a stării lor de patogenitate, toxinele sau structurile toxice pot determina ruperea barierei intestinale la nivelul straturilor protectoare și, pătrunzînd în interstițiile dintre celule, sau producînd necroza acută a acestor celule, ajung în structurile intestinale ale peretelui pe care le deteriorează (11).

— Funcția metabolică a florei microbiene constă în sinteza unor vi-

tamine hidrosolubile (acid folic, tiamină, ciancobalamină, biotină, acid pantotenic, riboflavină), precum și a unor vitamine liposolubile, în special vitamina K (6). De asemenea germenii intestinali au rol în absorbția și utilizarea tuturor vitaminelor, dovadă fiind constatarea că animalele axenice, chiar dacă sînt hrănite normal, prezintă mari dificultăți în asimilația majorității vitaminelor. Se admite că aceste vitamine sînt utilizate parțial de către flora microbiană pentru asigurarea propriului metabolism mai ales pentru multiplicare (vit. B<sub>12</sub>, vit. B<sub>1</sub>, vit. A), de aceea în cazul multiplicării excesive a florei, consumul acestor vitamine este foarte mare, competiția între funcția de absorbție intestinală a acestora și asimilația bacteriană fiind în favoarea celei din urmă. Deși unii autori admit că parte din vitaminele sintetizate de flora colonică se absorb și intră în *pool*-ul vitaminic al organismului, alți autori nu admit această ipoteză deoarece experiențele pe care se bazează au fost efectuate pe șobolani care obișnuit își mănîncă fecalele. Dacă se împiedică coprofagia numai acidul folic produs de bacteriile colonice s-ar mai resorbi în cantități semnificative.

Flora bacteriană asimilează activ și unii aminoacizi, prin același mecanism competitiv și de aceea unele manifestări carentiale, prezente în stările de disbioză intestinală, au fost atribuite acestui consum competitiv al unor principii alimentari.

— Flora microbiană intestinală are un rol important în menținerea unui *pool* relativ constant al acizilor și sărurilor biliare, prin conversiunea parțială a acizilor biliari conjugați în produși neconjugați (acid deoxicolic și litocolic) care se vor elimina prin scaun, în timp ce echivalenții nemodificați (acidul colic în

special), vor fi absorbiți în ileon, asigurînd continuitatea circuitului enterohepatic. În cazul cînd flora intestinală este dezvoltată excesiv (8), procesul de deconjugare este foarte intens, produșii biliari respectivi sînt eliminați prin scaun, iar sinteza hepatică compensatorie nu mai poate egala pierderile. Se ajunge astfel la diminuarea *pool*-ului acizilor biliari primari, deci, la o compoziție deficitară a bilei, care are ca rezultat malasimilația grăsimilor și steatoree. Prin modificarea structurii biochimice a acizilor biliari, flora microbiană intestinală asigură în condiții fiziologice digestia și absorbția echilibrată a grăsimilor. Dacă produșii de deconjugare biliară sînt în cantitate mare, ei devin iritanți pentru mucoasa ileală, dar mai ales pentru mucoasa cecului și colonului ascendent. Procesul de absorbție a apei, finisat în alte zone, precum și cel de transport al Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> și K<sup>+</sup> vor fi parțial inversate, astfel că se produce diareea denumită coleretică. Chelatorii sărurilor biliare deconjugate ameliorează evident acest tip de diaree (a se vedea „Absorbția sărurilor biliare și circuitul enterohepatic“).

— Variațiile cantitative și calitative ale florei intestinale, condiționate de numeroși factori mai ales alimentari, influențează procesele de digestie și metabolizare a proteinelor și a glucidelor, generînd intense procese de putrefacție, respectiv, de fermentație. În aceste condiții produșii intermediari protidici și glucidici nu mai sînt metabolizați pînă la compuși finali, care sînt amoniacul, produșii aromați și acizii organici (lactic în special). Produșii de putrefacție măresc consumul de oxigen din lumen și mucoasa intestinală și favorizează dezvoltarea florei anaerobe. Acizii organici împiedică absorbția amoniacului și pătrunderea ulterioară a acestuia în lichidul



cefalorahidian și favorizează dezvoltarea florei aerobe.

Prođuși intermediari rezultați din putrefacție sau fermentație sînt absorbiți, intră în circulația generală și generează o serie de manifestări clinice. Vechile denumiri de „colită de putrefacție” și „colită de fermentație” nu mai constituie entități clinice, ci manifestări ale funcțiilor metabolice microbiene, dependente fie de factori alimentari, fie mai ales de unele situații patologice. În condiții fiziologice, digestia și metabolizarea unor principii alimentari sub influența florei intestinale (în special proteine și glucide) reprezintă o funcție compensatorie, atunci cînd este depășită capacitatea enzimatică intraluminală de a digera aceste substanțe. Această funcție a florei microbiene este considerată însă ca ineficientă din punct de vedere al transformării proteinelor și hidrocarbonatelor în produși absorbabili adecvați. În condiții fiziologice, aspectul de putrefacție și fermentație al scaunului este determinat, pe de o parte, de calitatea și cantitatea alimentelor și, pe de altă parte, de cantitatea și calitatea florei microbiene (7). În condiții patologice, creșterea cantităților de hidrocarbonate care ajung în lumenul intestinal duce la înmulțirea florei de fermentație și la generarea unor acizi organici, care împiedică absorbția amoniacului.

— Flora microbiană intestinală stimulează mecanismele locale de apărare și mai ales sinteza de Ig de către populația limfoplasmocitară din peretele intestinal. Sinteza de Ig, în special de IgA, este un proces de importanță majoră în apărarea mucoasei intestinale de agresiuni microbiene, dar contribuie și la realizarea *pool*-ului de imunoglobuline plasmatice, deoarece o parte din Ig

sintetizate de intestin ajung în circulația sistemică (a se vedea „Funcția de apărare a intestinului”).

Populația microbiană intestinală normală joacă deci un rol important în fiziologia digestivă, iar interrelațiile lumen-intestin sînt încă în curs de evaluare, avînd multe puncte neclarificate. Astfel este în plină desfășurare studiul corelațiilor dintre antigenele luminale microbiene și anticorpii de mucoasă, care decid în ultima instanță numeroasele aspecte întîlnite în patologia intestinului subțire. Nu este lipsită de interes nici prezența paraziților și a fungilor în lumenul intestinal. Situația de purtători sănătoși de paraziți sau de agenți micotici este în plină dezbatere, ca și rolul paraziților și fungilor patologici digestivi. Coincidențe sau legături cauzale între prezența unor paraziți (*lamblia*, *giardia*, *tenia*, *ankilostoma* etc.) sau levuri (*actinomyces*, *candida* etc.) și simptomele digestive, sînt aspecte de fiziopatologie încă insuficient clarificate.

Recent, s-a acordat o mare atenție unor droguri care pot servi ca substrat enzimelor bacteriene. Astfel salazopirina (azocompus al acidului salicilic și al sulfapiridinei) nu se resoarbe din intestinul subțire, dar în colon este hidrolizată de către enzimele bacteriene în acid 5-amino-salicilic, substanță neresorbabilă cu proprietăți antiinflamatorii și sulfapiridină care se absoarbe și, după acetilare în ficat, este eliminată în urină. Cloramfenicolul suferă un ciclu enterohepatic, se absoarbe din intestin, este glucuronoconjugat în ficat și excretat prin bilă, compusul glucuronic fiind lipsit de acțiune antibiotică, este deconjugat sub acțiunea enzimelor bacteriene și ciclul se repetă de mai multe ori. Anu-

mite medicamente administrate sub forma de glucozizi, ca de exemplu glucozizii antrachinonici ai unor laxative (cascara, sena), sînt active prin fracțiunea aglicon, eliberată în colon ca urmare a acțiunii hidrolitice a glucozidazelor bacteriene. Anumiți glucozizi alimentari pot fi foarte toxici, de exemplu amigdalina din migdalele amare, care prin hidroliză în colon eliberează între alți constituenți acid cianhidric. Glucozizii din manioc sînt de asemenea cianogenetici și de aceea trebuie înălăturați prin spălare, cînd se prepară făina, iar în făina de cicade (plante alimentare care cresc în insulele Oceanului Pacific) există un glucozid — cicasina — a cărui fracțiune agliconică (metilazoximetanol) provoacă tulburări nervoase și prin degradare generează diazometan, substanță puternic cancerogenetică (cancere hepatice, colonice, renale). De altfel este mult dezbătut actualmente rolul bacteriilor colonice în elaborarea de substanțe carcinogenetice, sau care devin active prin unire cu alți factori (cocarcinogenetice). Dintre aceste substanțe menționăm nitrozaminele, care pot proveni și din nitrații din diverse ali-

mente, dar mai ales prin sinteză bacteriană intestinală. Doar că sinteza lor necesită bacterii, care să reducă nitrații în nitriți și apoi să nitrozeze aminele, reacții obișnuit imposibile în tractul digestiv normal, deoarece stomacul nu posedă floră bacteriană, iar în colon nu sînt nitrați. Aceste condiții nu sînt prezente nici în vezica urinară, unde se află nitrați și amine secundare, dar lipsesc bacteriile. În gastrita atrofică cu aclorhidrie și prezența florei în stomac, sau în infecțiile urinare există însă posibilitatea sintetizării de nitrosamine, care, ajunse în circulația sistemică, ar exercita acțiune carcinogenetică asupra unor organe țintă (la om esofagul și stomacul?). Fenolii rezultați din hidroliza tirozinei au fost de asemenea considerații cocarcinogenetici în prezența proteinelor, explicînd rolul alimentației bogată în proteine în cancerul de colon. În sfîrșit, s-a susținut rolul produșilor rezultați prin transformările sărurilor biliare sub acțiunea bacteriilor anaerobe din colon, în special a derivaților policiclici aromatici produși prin desaturarea nucleului sterolic al deoxicolatului (10).

### Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré de tube digestif*, Doin Editeurs, Paris, 1980, p. 83—86.
2. BOUANCHAUD D. — *La Recherche*, 1975, 6, 312.
3. BOURRILLON A., BOUSSOUGANT Y., PAILLERETS de F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 181, 31, 1433.
4. DUCLUZEAU R., RABAU P. — *La Recherche*, 1976, 7, 270.
5. GORBACH S. L. — *Gastroenterology*, 1977, 60, 1110.
6. GUYTON A. C. — *Textbook of Medical Physiology*, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1976, p. 891—892.
7. KRADOLFER F. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1972, 20, 955.
8. LAMBERT R., MARCHAT F. — *Concours méd.*, 1975, 97, 7, 474.
9. MALINS J. M., MAYNE N. — *Diabetes*, 1969, 18, 858.
10. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *La digestion*. În: „*Physiologie humaine*”, Simep Editions, 1976, p. 299—307.
11. Moon H. W., WHIPP S. C., BAEZ A. L. — *Lab. Invest.*, 1971, 25, 133.



## Reglarea funcțiilor intestinului gros

Funcțiile principale ale intestinului gros diferă în diversele sale segmente, colonul proximal realizând în special absorbția apei și a unor electroliți, colonul distal stocând temporar materiile fecale, iar rectul și canalul anal fiind afectate evacuării periodice a reziduurilor prin actul defecației. Motricitatea colonică facilitează realizarea acestor funcții, iar secreția de mucus, prezentă de-a lungul întregului intestin gros, protejează mucoasa de agresiunile chimice și/sau mecanice intraluminale. Mecanismele de reglare a acestor diverse funcții sînt în general similare celor ale intestinului subțire.

### Funcția motorie a colonului

Funcția motorie a colonului, deși cea mai mult studiată este mai puțin lămurită comparativ cu cea a segmentelor mai proximale, dar, ca și în cazul acestora, depinde de cel puțin 4 factori: proprietățile intrinseci ale musculaturii netede, inervația intrinsecă și extrinsecă și hormonii locali și sistemici.

Factorii miogenici se presupune că au aceleași roluri ca și în intestinul subțire, deoarece s-a dovedit că celulele musculaturii netede colonice prezintă variații ale potențialului membranal, care generează unde lente, potențiale de vîrf și alte diverse oscilații diferite de acestea. La toate speciile frecvența undelor lente este mai mare în colonul distal decît în cel proximal, pentru a prelungi timpul cît stagnează conținutul în colon. În general însă, activitatea electrică a colonului este mult mai lentă și mai neregulată comparativ cu cea a in-

testinului subțire, fiind rezultatul descărcării simultane a mai multor *pacemakeri*. Legătura dintre activitatea electrică și contracțiile colonice este încă insuficient elucidată. Contracțiile colonice sînt mai rare, mai puternice și mai prelungite decît cele ale intestinului subțire.

Inervația intramurală deține un rol important în reglarea motricității colonice, dovadă fiind gravele perturbări motorii prezente în cazul absenței ei. Rolul predominant al inervației intrinseci este inhibitor, deoarece în lipsa ei colonul apare contractat tonic. Efectul inhibitor se realizează prin mediație adrenergică și/sau purinergică.

Inervația extrinsecă a colonului constă din fibre parasimpatice, provenite din vagi pentru colonul proximal și din nervii erectori pentru colonul distal, și din fibre simpatice făcînd parte din nervii splanhnici. Această inervație este predominant inhibitoare, dovadă fiind creșterea motilității colonice după leziuni ale măduvei sacrate sau după administrare de tetrodotoxină (aminoperhidrochinazolină prezentă în ficatul și ovarele unor pești avînd acțiune paralizantă prin blocarea propagării potențialelor de acțiune). Inervația extrinsecă inhibitoare acționează prin intermediul neuronilor adrenergici și/sau purinergici din plexurile intramurale, sau prin inhibarea activității neuronilor colinergici, care exercită influențe motorii stimulatoare, avînd însă un rol mai modest. Inervația extrinsecă inhibitoare și/sau stimulatorie reprezintă substratul nervos al diferitelor reflexe colonice. Astfel distensia unor segmente îndepărtate ale tractului digestiv produce inhibiția contracțiilor colonului printr-un reflex, care include ganglionul mezenteric inferior

și are centrul medular (23). De asemenea apariția mișcărilor postprandiale de transport în masă este, cel puțin parțial, rezultatul unor reflexe gastro-colice și duodeno-colice dar, deoarece influențele colonice sînt prezente și după secționarea inervației extrinseci, se presupune că în producerea lor intervine și un element umoral, probabil gastrina, care se descarcă în cantități crescute postprandial. Influențele centrilor nervoși superiori asupra motilității colonice se exercită de asemenea prin inervația extrinsecă, emoția, frica, vigilența activînd motricitatea colonică, iar somnul avînd efecte inverse.

Mediatorii chimici vegetativi sînt încă insuficient studiați. Substanțele ganglioplegice (nicotina) *in vitro* inhibează contracțiile spontane colonice. Epinefrina exercită *in vivo* efecte inhibitoare numai la concentrații sanguine ridicate, iar substanțele colinergice au efecte slabe. Astfel *in vivo* substanțele colinergice de tip muscarinic inhibează contracțiile colonului, antagoniștii muscarinici (atropina) nu deprimă net mișcările de segmentare, iar inhibitorii colinesterazei (prostigmina) activează aceste mișcări. Morfina întîrzie propulsia conținutului colonic și stimulează mișcările de segmentare. Cele mai multe dintre așa-zisele antispastice, administrate oral în doze terapeutice, sînt lipsite total de efect asupra motilității colonice sau exercită doar efecte foarte slabe.

Hormonii intestinali în doze mari influențează motricitatea colonică, în special gastrina și CCK, care produc stimularea ei, avînd probabil și importanță fiziologică. Se crede că un rol important ar deține mai ales hormonii secretați chiar la nivel colonic (secretina, motilina, enteroglucagonul, GIP, endorfinele), cercetările asupra importanței lor fiziologi-

ce fiind în curs. Acțiune stimulantă asupra motilității colonice exercită și 5-hidroxitriptamina (serotonina), prin acțiune directă asupra fibrelor musculare netede sau asupra neuronilor, precum și prostaglandinele, mai ales cele din seriile E și F, care acționează prin influențarea mișcărilor transmembranare ale  $Ca^{2+}$ . Datele recente asupra motilității colonice au demonstrat complexitatea mecanismelor ei de reglare, dar nu au lămurit încă rolul și importanța fiziologică a factorilor umorali locali. Reglarea motricității rectului și a canalului anal este prezentată în capitolul „Defecația”.

### Funcția secretorie a colonului

Funcția secretorie a colonului constă în secreția de mucus, care este declanșată atît prin stimulare mecanică directă a celulelor mucoasei, cît și prin reflexe mienterice (celulele caliciforme ale criptelor). Stimularea nervilor erectori produce o secreție abundentă mucoasă (în medie 5 ml/oră), demonstrînd importanța mecanismelor colinergice în controlul acestei secreții. De altfel s-a demonstrat că acetilcolina și pilocarpina măresc secreția colonică, iar atropina o inhibează. Secționarea simpaticului care inervează colonul nu provoacă o secreție paralică, similară celei a intestinului subțire, dar stimularea simpaticului diminuează răspunsul secretor obținut prin excitarea nervilor erectori.

### Funcția de transfer a lichidelor electrolitice

Funcția de transfer a lichidelor electrolitice la nivelul colonului proximal este reglată în special de me-



canisme fizice (gradiente electrochimice), dar intervine și un element hormonal reprezentat de aldosteron, care stimulează transferul activ al  $\text{Na}^+$  și, consecutiv acestuia, transportul pasiv al apei.

## Defecația

Defecația este un act reflex extrem de complex prin care se elimină la exterior materiile fecale din ampula rectală. În condiții fiziologice continența fecalelor în colonul distal este asigurată prin acțiunea combinată a unor mecanisme care includ factori mecanici, rezultând din prezența angulației sigmoido-rectale (unde ar exista și un sfincter slab) și a valvulelor Houston, dar mai ales intervenția factorilor dinamici, reprezentați de contracția reflexă a celor două sfinctere anale; cel intern, neted, involuntar, având inervație vegetativă dublă și cel extern, striat, voluntar, inervat de sistemul nervos somatic (20).

Inițierea procesului defecației este consecința distensiei bruște a rectului, ca urmare a împingerii sub presiune a conținutului colonic datorită unei contracții în masă. Creșterea bruscă a presiunii intrarectale de la 15—20 la 40—60 mm Hg stimulează terminațiile nervoase libere din mucoasă și mai ales receptorii de distensie, dispuși în serie printre fibrele musculare netede ale rectului. Stimulul adecvat al acestor receptori este gradul distensiei rectale și nu volumul conținutului acumulat în rect. În cazul diareilor, deși rectul este gol, procesul defecației poate fi declanșat și de contracțiile ritmice puternice ale colonului hiperecșitabil.

Distensia rectală peste un anumit nivel critic declanșează senzația necesității de defecație și reflexul de

defecație, controlat de plexul mienteric, caracterizat prin inițierea unor unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid și rect, care împing fecalele spre anus. Ajungerea undelor înaintea sfincterului intern determină inhibiția tonusului acestei formațiuni (relaxarea receptoare), permițând ca o parte din conținutul rectal să poată pătrunde pentru o scurtă perioadă de timp în canalul anal, să stimuleze receptorii mucoasei și să fie analizat (fecale, lichide, gaze?). Capacitatea de analiză discriminativă a conținutului rectal se pierde la bolnavii cu diaree infecțioase sau cu rectită prin colite ulceratoase sau inflamații de altă natură. În timpul relaxării sfincterului intern, continența anală este asigurată prin întărirea tonusului sfincterului striat extern.

În funcție de rezultatul analizei discriminative a conținutului rectal și de condițiile vieții sociale, defecația va fi declanșată sau amînată.

În cazul cînd actul defecației poate avea loc, reflexul defecației descris anterior fiind foarte slab și inefficient va fi întărit de un reflex facilitator, avînd centrul în segmentul sacrat al măduvei. Aferențele declanșate de stimularea receptorilor rectali se transmit pe fibre parasimpatice din nervii pelvici unui centru sacrat al defecației ( $\text{S}_2$ — $\text{S}_4$ ), de unde, prin fibre parasimpatice care intră de asemenea în nervii pelvici, se transmit impulsuri care produc intensificarea peristaltismului colonului descendent, sigmoidului, rectului și canalului anal și relaxarea sfincterului anal intern ( $\text{L}_5$ — $\text{S}_3$ ). Astfel reflexul de defecație este transformat, dintr-o succesiune de mișcări slabe și inefficiente, într-un proces puternic, care uneori poate evacua conținutul colonic de la flexura splenică la anus (fig. 178).

Aferențele ajunse în măduvă se transmit concomitent și formațiunilor nervoase superioare, declanșând o serie de reflexe motorii facilitatoare parțial conștiente. Astfel, contracția puternică a diafragmului, ur-

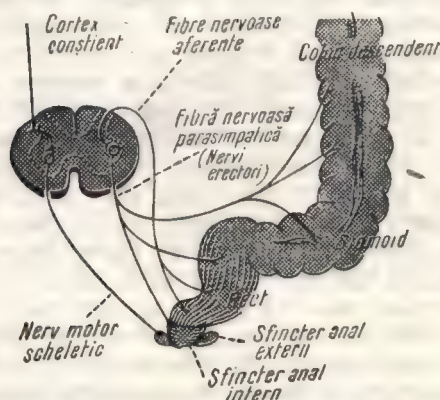


Fig. 178 — Căile aferente și eferente ale mecanismului parasimpatic pentru stimularea reflexului defecației (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

mată de o inspirație profundă și apoi de închiderea glotei și de contracția musculaturii expiratorii, determină creșterea puternică a presiunii intratoracice, iar contracția musculaturii abdominale provoacă ridicarea presiunii intraabdominale. Creșterile presionale toraco-abdominale de 100—200 mm Hg comprimă puternic viscerele și împing aboral conținutul colonului distal și al rectului. Concomitent are loc relaxarea musculaturii planșeului pelvian și contracția stratului muscular longitudinal al rectului, intim corelat cu mușchiul ridicător anal. Ca urmare dispare angulația sigmoidorectală și se deschide partea inferioară a canalului anal prin escamotarea în afară și în sus a fasciculusului subcutanat al sfincterului extern, iar prin tracțiunea în sus a regiunii perineale se scurtează canalul anal. Aceste modificări dinamice complexe au ca rezultat împingerea pînă

în canalul anal a conținutului rectal.

Pentru ca defecația să poată avea loc este necesar să se producă relaxarea sfincterului extern, care la adult se află sub control voluntar. Aferențele exteroceptorilor anali, care ajung la nivel medular pe calea nervilor hipogastrici, pelvici și rușinoși interni, pe de o parte, închid circuitele reflexe elementare (spinale) și, pe de altă parte, sînt transmise pe fibre din fasciculele Goll și Burdach pînă în bulb și de aici pînă la talamus, de unde sînt proiectate cortical în regiunea lobului paracentral, unde se află centrul cortical ano-rectal. La nivelul acestui centru informațiile primite din zona ano-rectală, pe baza analizei și sintezei superioare, sînt transformate în senzație conștientă a necesității de defecație și se descarcă impulsuri motorii care ajung pe o cale încă necunoscută, probabil pe calea piramidală, la motoneuronii sacrați care inervează sfincterul anal extern ( $S_3$ — $S_5$ ), prin fibre ce merg în nervii rușinoși interni. Aceste impulsuri corticale, care în stadiul de continență mențin sfincterul anal striat într-o stare de contracție izotonică, proporțională cu intensitatea impulsurilor transmise de proprioceptorii sfincterieni, în timpul defecației produc relaxarea sfincterului, permițînd evacuarea fecalelor (22).

Controlul activității sfincterului extern și, ca urmare, subordonarea reflexului defecației centrilor nervoși corticali sînt absente la nou-născut, la care distensia rectală prin ajungerea conținutului colic declanșează reflexul de defecație. De abia după aproximativ 15 luni se stabilește acest control cortical și defecația nu mai poate avea loc decît după relaxarea voluntară a sfincterului anal extern.



Importanța controlului cortical asupra defecației este demonstrată și de controlul reflex condiționat al declanșării ei obișnuite, legat în special de factorul timp. Cei mai mulți oameni sînt obișnuiți încă din copilărie să aibă scaun dimineața, imediat după micul dejun, această „obișnuință” a evacuării rectale fiind rezultatul unui reflex condiționat de timp, condiționare impusă de necesitățile vieții sociale. La adulți anumiți factori condiționați (timpul, orarul meselor, frecvența scaunelor etc.) dețin o importanță deosebită în inițierea și desfășurarea actului defecației, care este un reflex complex necondiționat și condiționat, declanșat obișnuit la o anumită oră și în anumite condiții. Inițierea defecației poate fi realizată și voluntar, dar reflexele astfel inițiate nu ating niciodată eficiența celor naturale. Efortul volițional al defecației este mult mai intens pentru un volum mic de fecale și diminuează proporțional cu creșterea volumului fecalelor. Reflexul defecației poate fi inhibat de durere (fisuri anale, hemoroizi etc.), frică, anxietate, probabil prin inhibarea motilității intestinale, aceleași stări psihemoționale precum și mînia, ostilitatea putînd provoca diareea emoțională, prin accelerarea motilității intestinale.

Reflexul de defecație odată declanșat este intensificat de către impulsurile provocate de trecerea bolului fecal prin canalul anal. Uneori intervine și o contracție în masă, care poate evacua conținutul colonului pînă la flexura splenică, dar de obicei este evacuată doar extremitatea distală a colonului.

Studii radiografice ale defecației, în condițiile radioopacifierii fecalelor, au precizat că în perioadele dintre defecații rectul nu este gol, așa cum se admite obișnuit, ci con-

ține mici cantități de fecale, care ajung în rect și sînt respinse regulat, confirmînd observația clinică frecventă a prezenței fecalelor la examenul rectal; de asemenea s-a constatat că evacuarea fecalelor din rect este totală numai la unii subiecți, în timp ce la alții este doar parțială (21).

Coordonarea defecației cu alte acte sinergice se face într-un centru bulbar al defecației, situat în apropierea centrului vomei. Cercetări efectuate pe dîni au precizat existența unei zone chemosensibile la nivelul planșeului ventriculului IV, a cărei stimulare, prin aplicarea locală a unei substanțe convulsivante (picrotoxina), declanșează în decurs de un minut un puternic peristaltism intestinal urmat de diaree. Centrul bulbar al defecației este corelat funcțional și cu centrul respirator, dar lipsesc încă cercetările neurofiziologice care să dovedească conexiunile dintre acești centri. Defecația poate apărea de asemenea după stimularea unor puncte din diencefal și din cortexul lobului orbital, dar mai ales după stimularea zonei prerolandice, înaintea limitei dintre teritoriul neuronal corespunzător membrului superior și al celui inferior.

În cazul cînd defecația nu poate avea loc din diverse motive, reflexul defecației va fi inhibat printr-un reflex realizat pe un circuit simpatic. Impulsurile aferente puternice declanșate de receptorii recto-anali, destîni de materiile fecale împinse din sigmoid, se transmit pe fibre simpatice care intră în nervii hipogastrici, și ajung la un centru inhibitor al defecației situat în regiunea lombară a măduvei ( $L_2-L_4$ ). De aici se descarcă impulsuri, care, transmise de asemenea pe fibre ale nervilor hipogastrici, provoacă diminuarea peristaltismului intestinal și in-

tensifică tonusul sfincterului anal intern. Parte din impulsurile aferente ajunse în măduvă se transmit și centrilor nervoși superiori, semnalizând nevoia imperioasă de defecație. Dar defecația nefiind posibilă zona corticală ano-rectală descarcă impulsuri, care întăresc tonusul sfincterului anal extern și contractă musculatura striată a diafragmului pelvin. Importanța contracției voluntare a sfincterului extern striat este redusă și limitată doar la 1 minut din cauza fatigabilității rapide a acestui mușchi. După câteva minute senzația necesității de defecare dispare, deoarece parte din materiile fecale împinse în rect sînt evacu-

ate retrograd în sigmoid și colonul descendent, ca urmare a declanșării unor unde antiperistaltice ce se propagă retrograd cu viteză de 0,5—1 cm/sec, iar rectul s-a relaxat, acomodîndu-se la cantitatea de fecale care nu a fost retropulsată, dovadă fiind scăderea presiunii intrarectale. Senzația necesității de defecare reapare doar atunci cînd o nouă cantitate de materii fecale este împinsă în rect, ceea ce se întîmplă obișnuit după cîteva ore.

Frecvența defecației este variabilă, uneori urmînd fiecărei mese, alteleori avînd loc doar la 3 zile, ceea ce creează dificultăți în definirea constipației.

### Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — *Physiologie de la digestion chez l'homme normal et opéré du tube digestif*. Doin Editeurs, Paris, 1981.
2. GUYTON A. C. — *Textbook of Medical Physiology*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 885.
3. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — *Movements of the alimentary Canal*. In „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice“, The Williams & Wilkins Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, Ed. a IX-a, p. 8—95.
4. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — *Secretion and absorption in the Intestine*. In „Best & Taylor's, Physiological Basis of Medical Practice“, The

- Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, Ed. a IX-a, p. 2—8.
5. MINAIRE Y., LAMBERT R. — *Physiologie humaine. La digestion*, Simep Editions. Villenbanhe, 1976.
6. SHAFIKU A. — *Invest. Urol.*, 1976, 13, 271.
7. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — *The large intestine*. In „Sodeman's Pathologic Physiology“, sub red. Sodeman W. D. și Sodeman T. M., W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a VI-a, p. 860—880.
8. TRUELOVE S. C. — *Physiol. Rev.*, 1966, 46, 457.
9. WEISBRODT N. W. — *Motility of the large intestine*. In „Gastrointestinal Physiology“ sub red. Johnson L. A., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 35—42.

## Fiziopatologia constipațiilor

Dinamica colonică este dominată de interacțiunea contracțiilor de segmentare și a celor de propulsie. Primele au ca efect stagnarea pe compartimente separate a conținutului colonic, în vederea asigurării amestecului final și a dinamicii bidirecționale a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$  și apei iar, contracțiile de propulsie,

integrate cu precedentele, au rol fundamental în dirijarea conținutului colonic din sectorul ceco-ascendent în cel sigmoido-rectal, în vederea eliminării bolului fecal.

Realizarea funcțiilor motorii intestinale implică participarea a o serie de factori extradigestivi, abdominali, digestivi, colonici (parie-



tali și luminali), care asigură aspectul și conținutul materiilor fecale (12).

Dintre factorii extradigestivi, influențele neurovegetative și cele corticale dețin un rol fundamental în dirijarea dinamicii colonice, vagul avînd rol stimulant, iar scoarța cerebrală modelator. Glandele endocrine (tiroida, hipofiza, suprarenala, pancreasul, sistemul endocrin APUD) au rol deosebit în echilibrarea funcțiilor motorii colonice și a dirijării echilibrului dintre starea de repaus și cea de activitate musculară colonică, precum și în dirijarea absorbției și dinamicii apei și electroliților. Astfel hormonul anti-diuretic și aldosteronul accelerează absorbția  $\text{Na}^+$  în schimbul eliminării  $\text{K}^+$ , tiroxina accelerează contracțiile musculare colonice (diareea hipertiroidienilor) etc.

Printre factorii abdominali, implicați în dinamica colonică prin mărirea presiunii abdominale se menționează: contracțiile și amplitudinea mișcărilor diafragmatice, contracțiile și tonusul mușchilor peretelui abdominal, precum și inserțiile vertebrale și osoase ale acestora, starea funcțională a planșeului pelvin etc.

Printre factorii digestivi extracolonic, care participă la asigurarea tranzitului final intestinal, trebuie menționați în primul rînd factorii reflecși. Sînt bine cunoscute reflexele gastro-colice și jejuno-colice, care dirijează tranzitul chimului prin valva ileocecală în funcție de evacuarea gastro-duodenală și duodeno-jejunală. Un rol deosebit de important în asigurarea tranzitului intestinal îl au însă componentele intraparietale colonice. Tonusul musculaturii circulare și al „teniilor“ longitudinale, funcționalitatea plexurilor nervoase mezenterice intramurale Meissner și Auerbach și structura de ansamblu a întregului

perete au un rol decisiv în asigurarea eliminării conținutului intestinal. De aceste elemente depinde în ultimă instanță amplitudinea contracțiilor colonice circulare și propulsive (peristaltice). Reflexele și interdependențele dintre rect — segment final de eliminare — și restul colonului au de asemenea un rol determinant în stimularea actului defecației.

Conținutul intraluminal influențează dinamica colonului pe două căi: prin cantitatea de chim primită din intestinul subțire și prin compoziție chimică a acestuia. Dacă componenta intraluminală este modificată cantitativ, funcția de absorbție compensatorie finală este depășită și, invers, dacă conținutul este diminuat cantitativ stimularea contracțiilor colonice este redusă. Compoziția conținutului intracolonic are de asemenea un rol modelator în contracțiile acestui segment. Astfel, în cazul prezenței unui mediu dominat de germeni anaerobi și săruri biliare deconjugate este împiedicată absorbția  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și apare diareea coleretică. Din contră, compoziția intraluminală redusă favorizează scaunul de constipație.

Constipația este definită ca retenția prelungită a conținutului colonic sau rectal, manifestată clinic în primul rînd prin scaune de consistență crescută la intervale mari de timp.

### Etiopatogenia constipațiilor

Ținînd seama de complexele mecanisme care intervin în asigurarea tranzitului intestinal normal, cauzele și mecanismele mai frecvente ale constipației sînt (6):

— Nervoase-ambientale, care se corelează puternic în condițiile vieții moderne, favorizînd instalarea constipației (9). Astfel, specificul și

diversitatea ocupațiilor pot interveni prin modificarea reflexului matinal al actului defecației. Cei care efectuează călătorii, au preocupări de serviciu în perioada reflex-stabilizată în timp a actului defecației, vor favoriza staza stercorală în colonul distal (descendent, sigmoid și rect). În aceeași categorie, a mecanismului nervos cu implicații negative asupra actului defecației, intră condițiile igienice și aspectul interior al grupurilor sanitare. Pentru persoanele obișnuite cu confort minimal, aspectul optic sau olfactiv al compartimentului respectiv poate avea un efect negativ evident asupra actului defecației. Pe lângă aceste aspecte, se mai adaugă și cel legat de poziția corpului în momentul defecației, aceasta trebuind să asigure o creștere a presiunii intraabdominale, prin intermediul căreia apar sau se accentuează contracțiile colonice. Sprijinirea picioarelor pe planșeul încăperii are un rol important. Acest element, frecvent citat în literatura de specialitate, este neglijat parțial, în special în colectivitățile de copii, unde uneori grupurile sanitare sînt organizate în condiții similare pentru toate vîrstele, unele comune cu cele pentru adulți. Această situație duce la modificarea unor componente nervoase dar și motorii ale defecației, care apoi se pot permanentiza, ducînd treptat la instalarea constipației. Inhibarea actului defecației, impusă de unele circumstanțe, dacă se repetă poate duce la instalarea constipației, de asemenea pe baza nervoase. În această situație intră persoanele, care trec de la un gen de ocupație la altul (de exemplu studenții la intrarea în producție). Obișnuiți cu un program ei trec la alt orar și ca atare secvențele deșteptare-defecație-spălat se modifică, se scurtează sau unele sînt sărite, influențînd actul

reflex condiționat al defecației. Graba de a ajunge mai repede la serviciu pentru cei ce întîrzie și preocuparea pentru conținutul programului zilelor respective, modifică de asemenea, pe cale nervoasă, reflexul de defecație. În situația actuală, cînd grupe mari de populație/schimbă obiceiurile matinale în vastul proces de urbanizare și de industrializare, elementele educaționale, în direcțiile menționate, trebuie să ocupe un loc important.

Tot în cadrul cauzelor și mecanismelor nervoase ale constipației se enumeră și graba actului defecației, impusă de asemenea de unele elemente circumstanțiale. În felul acesta, mecanismele reflexe cu punct de plecare rectal vor fi modificate, conținutul sigmoido-rectal va fi evacuat doar parțial și o mare parte va stagna, generînd treptat constipația. Stările de sedentarism, tensiunea nervoasă prelungită, programul neregulat al principalelor activități, lipsa de combinare a activității profesionale specifice cu mișcarea și sportul în natură sau cu excursii acționează de asemenea ca factori și mecanisme nervoase prezente în inițierea și întreținerea constipației.

— Tonicitatea componentelor musculare, precum și funcționarea normală a structurilor osoase ce intră în componența peretelui abdominal, ocupă un loc important în asigurarea actului defecației. Astfel, contracțiile diafragmului, ale musculaturii peretelui abdominal, starea planșeului pelvin, a coloanei vertebrale dorso-lombare și a oaselor bazinului ocupă un rol indubital, izolat sau prin sumare, în inițierea și finisarea defecației. Prin coborîrea diafragmului în inspirație profundă, se asigură o presiune convenabilă asupra principalelor viscere abdominale, inclusiv asupra colonului, acest element mecanic determinînd



aparitia contractiilor peristaltice. In toate afectiunile care intereseaza dinamica diafragmului (emfizem pulmonar, insuficienta respiratorie de alte cauze, insuficienta cardiaca, anomalii de pozitie si structura, stari posttraumatice in aceasta zona), contractiile diafragmului vor diminua, concomitent fiind scos din functie un element important de excitare a propulsiei colonice. Instalarea constipatiei in aceste conditii este relativ frecventa. Unele din situatiile mentionate la cauzele nervoase pot actiuna si prin intermediul diafragmului. Aşa, de exemplu, sedentarismul, freniectomia si unele afectiuni neurologice pot determina scaderea apreciabila a dinamicii diafragmului cu constipatie consecutiva.

Tonicitatea normala a peretelui muscular abdominal reprezinta al doilea element, care contribuie la cresterea presiunii intraabdominale. Pozitia cunoscuta in actul defecatiei, de inclinare anterioara a toracelui in scopul mairii presei abdominale, explica eficienta sa, precum si constatarea ca la persoanele tinere, obligate sa stea in procubit sau decubit vreme indelungata, se instaleaza destul de frecvent constipatie. Persoanele care prezinta un perete abdominal flasc (obezitate, multiparitate, lipsa de miscare etc.) au sanse sporite sa prezinte ulterior constipatie.

Nu este lipsit de interes si un alt aspect traditional in unele tari asiatice, in care copiii pina la virsta de 4 ani sint tinuti de mame cu camaşa tractionsata posterior, aceasta fiind aplicata pe torace si abdomenul superior. Astfel, se exercita o presiune toracoabdominala crescuta, prin intermediul diafragmului si peretelui abdominal, in vederea asigurarii reflexelor de defecatie corespunzatoare.

— Slăbirea inserţiilor posterioare vertebrale ale muşchilor abdominali

precum si ale celor de la nivelul bazinului, contribuie la scaderea tonusului acestora, cu aceleasi rezultate. Din acest motiv, deformatiile de diverse cauze ale coloanei vertebrale dorso-lombare, precum si cele ale bazinului (scolioze, spondilartroze, traumatisme etc.) contribuie indirect la scaderea tonusului muscular abdominal si deci la aparitia constipatiei.

Starea planşului musculo-adipos perineo-pelvin, mai ales la femei, este importanta pentru asigurarea tonusului si contractiilor colonice sigmoidiene, precum si pentru tonicitatea sfincterului anal. Scaderea volumului si tonusului musculaturii perineo-pelvine este frecvent intilnita la femei multipare, obezi, batrini, denutriti etc. Fibrele musculare de sprijinire a rectului pe planşul perineal vor fi astfel deteriorate, nemaiputind participa la realizarea functiei de defecare. Constipatia este cel mai frecvent intilnita la multipare cu ruptura de perineu, sau la ambele sexe peste virsta de 60 de ani, cind tonusul perineal scade. Interventiile chirurgicale in aceasta zona, prin procesul de fibroza, contribuie la scaderea tonusului rectosigmoidian.

— Raportul normal dintre organele si viscerele abdominale, precum si mezourilor care le sustin, contribuie la asigurarea presiunii abdominale normale. De aceea orice conditie care modifica raporturile dintre aceste organe, sau prezenta unor formatiuni care ocupa spatii mai mult sau mai putin intinse din cavitatea abdominala, vor modifica si presiunea intraabdominala. Astfel, stratul adipos excesiv situat in epiploon sau mezouri, tumorile retroperitoneale, splenomegaliile si hepatomegaliile importante, tumorile uteroanexiale, graviditatea, adenopatiile retroperitoneale si in general orice formatie tumorală abdominală,



vor modifica raportul dintre colon și restul organelor abdominale, presiunea intraabdominală și continuitatea normală a colonului. Asocierea factorilor menționați anterior, mărește foarte mult riscul instalării constipației cronice. Cea mai frecventă asociație este: sedentarismul, obezitatea, sarcina, stările nevrotice și prezența unui sau altuia din componentele peretelui abdominal (în special ruptura de perineu).

Factorii care țin de colon sînt parietali și intraluminali (5).

A) Dintre factorii parietali menționăm (5, 9):

— Structura și funcționalitatea normală a plexurilor mienterice Meissner și Auerbach, precum și starea funcțională a terminațiilor nervoase vagale și simpatice (colinergice și adrenergice) la nivelul peretelui abdominal. Neuropatia parietală colonică segmentară, în special interesînd plexurile mienterice, se întîlnește cu frecvență mai mare în două boli: diabetul zaharat insulino-dependent mai vechi (peste 8—10 ani), la care se remarcă și alte manifestări polinevritice (11) și amiloidoza primară digestivă, dar și în cea secundară, dacă afectează segmentar colonul, prin favorizarea stazei în segmentul respectiv și diminuarea forței de propulsie. Neuropatia diabetică difuză favorizează mai degrabă diareea, prin stază și disbioză intestinală. Aganglionoză intraparietală colonică, relativ rar întîlnită în practică, poate provoca de asemenea constipație (1), ca și afectarea medulară din cadrul luesului, care poate duce la o atonie colonică și sfincteriană anală.

— Insuficiența vasculară parietală colonică, manifestată în special la nivelul ramificațiilor de la nivelul unghiului splenic, colonului sigmoid și cecului, este caracterizată prin dureri abdominale de tip „anginos”

și diminuarea mișcărilor circulare și propulsive din zonele respective. La aceleași situații pot duce modificările de lungime sau de calibru ale unor zone din colon în dolicocolon, mai ales în zona sigmoidiană și a unghiului splenic, în megalocolon, sau în cazul asocierii acestor două anomalii congenitale sau dobîndite. Prin capacitatea colonului de a absorbi apa în toate zonele, inclusiv în colonul descendent, staza conținutului intraluminal în segmentele modificate anatomic accentuează absorbția apei, apărînd constipația. Această situație colonică — structurală este întîlnită destul de frecvent în practica medicală.

— Atonia sau hipertonia peretelui colonic, întîlnită în unele boli cașectizante, stări febrile prelungite, stări anemice cronice, senilitate, unele boli endocrine etc. reprezintă cauze mai rare de constipație (3, 4).

— Diminuarea unor reflexe interdigestive acționează prin intermediul plexurilor autonome și a formațiunilor nervoase vegetative intramurale (10, 13). Cel mai frecvent sînt interesate reflexul gastro-ileal și gastro-colic, diminuate în afecțiuni organice ale zonei antro-pilorice, mai ales în procesele stenoizante, care micșorează debitul chimului gastric în duoden. De asemenea, reflexele intersegmentare colonice sînt modificate în colonul iritabil, în sensul că predomină contracțiile circulare, care transformă acest segment digestiv în camere multiple, în schimb, fiind diminuată propulsia, situație care duce la hiperabsorbția apei. În aceste circumstanțe este incriminată și hipertonia vagală, cu hiperproducție de substanțe colinergice, care stimulează contracțiile circulare (3, 13).

Pierderea reflexului rectal de defecație la contactul cu bolul fecal (dischezia rectală) este una din cau-



zele frecvente ale constipației de-  
numită habituală. Lipsa de sensibili-  
tate a receptorilor rectali și inefi-  
ciența centrilor nervoși de comandă  
stau la baza acestei situații. Dimi-  
nuarea reflexelor locale rectale la  
contactul cu bolul fecal poate fi și  
efectul uzului sau abuzului de laxa-  
tive și de clisme.

Hipertonia sfincterului anal, com-  
ponent de bază al actului defecației,  
este întâlnită în unele constipații  
cronice, mai ales în colonul irita-  
bil (7). Această hipertonie poate fi  
de asemenea determinată de unele  
leziuni de vecinătate ale sfincteru-  
lui anal: fisuri, ulceratii, hemoroizi  
trombozați, anite și perianite etc.  
Bolul fecal poate fi prezent în rect,  
dar efectuarea defecației este împie-  
dicată de starea hipertonică sfincte-  
riană. Diagnosticul acestei stări cli-  
nice se face prin tușeul digital al  
zonei, pătrunderea prin sfincterul  
anal fiind extrem de dificilă și dure-  
roasă, atît în colonul iritabil, cît și  
în spasmele reflexe generate de le-  
ziuni de vecinătate. Constipația ge-  
nerată de ștergerea reflexului rectal  
de defecație și hipertonia sfincteru-  
lui anal, poartă denumirea de dische-  
zie rectală.

B) Dintre cauzele intraluminale  
colonice menționăm:

— Diminuarea reziduurilor din  
lumen, ca efect al noilor obiceiuri  
alimentare, care duc la preferințe  
exagerate pentru consumul aproape  
exclusiv de produse rafinate (hidro-  
carbonate), în dauna produselor și  
fibrelor vegetale, conținute cu pre-  
cădere în zarzavaturi și fructe. Hi-  
perabsorbția constituenților alimen-  
tari corespunzători, pe lângă faptul  
că favorizează obezitatea, produce  
în plus și diminuarea contracțiilor  
circulare și propulsive intestinale,  
prin lipsa de excitanți ai presorecep-  
torilor colonici. De asemenea, pro-  
dusele concentrate de hidrocarbonate

consumate în exces determină dez-  
voltarea unilaterală a florei micro-  
biene și deci deteriorarea echilibru-  
lui dintre flora amilolitică și cea de  
putrefacție, ceea ce duce la apariția  
de acizi organici volatili, iritanți  
pentru zona anorectală. Spasmele  
din această zonă vor împiedica pro-  
pulsia totală a conținutului fecal,  
astfel că în aceste condiții scaunul  
este de obicei dur, cu volum redus  
și de multe ori fragmentat. Uneori  
senzația de defecație se repetă de  
mai multe ori consecutiv, dar cu eli-  
minarea unor cantități reduse de  
fecale. Lipsa de fibre vegetale din  
alimentația zilnică, asociată sedenta-  
rismului, constituie cauzele cele mai  
frecvente ale constipației cronice  
habituale (2).

— Scăderea calibrului lumenului  
colonic prin afecțiuni cu evoluție  
intraluminală (polipi, tumori, boala  
Crohn), sau prin deformarea conti-  
nuității canalului colonic (bride, in-  
vaginare, angulații bruște la nivelul  
unghiului splenic, hepatic sau al sig-  
moidului) împiedică tranzitul nor-  
mal, favorizează staza colonică și  
deci absorbția apei, cu deshidrata-  
rea conținutului fecal.

— Colonul catartic, consecință a  
uzului îndelungat de laxative, re-  
prezintă o entitate iatrogenică mo-  
dernă. Efectul îndelungat al laxati-  
velor și purgativelor se manifestă  
prin leziuni inflamatorii ale mucoa-  
sei, uneori și ale submucoasei, care  
duc la modificări de dinamică co-  
lonică. Mecanismul încetînirii tran-  
zitului colonic și al accentuării con-  
stipației după abuzul de laxative nu  
este încă cunoscut. O constatare en-  
doscopică curentă este aspectul de  
„*melanosi coli*“ (pigmentare neagră  
parcelară a mucoasei).

— Un rezultat relativ similar al  
tratamentului incorect al constipa-  
ției cronice este reprezentat de „in-  
testinul clistic“ (abuz de clisme

evacuatoare). Aspectele macro- și microscopice, cu excepția fenomenului de „melanosi coli” sînt relativ similare cu cele din colonul catartic, iar accentuarea constipației este regulă.

### Clasificarea etiologică a constipațiilor

Pe baza cauzelor principale, constipațiile cronice se pot clasifica astfel (8):

— habituale, cînd condițiile psihoigieno-dietetice sînt modificate;

— simptomatice, dacă sînt cauze și mecanisme în special parietale colonice, care eliminate, rezolvă prompt acest simptom.

Pe baza topografiei dominante a acțiunii mecanismelor implicate, constipațiile cronice se împart în:

— constipații drepte, caracterizate prin hipo- sau atonie musculară ileocecală, manifestări generale bine conturate, dureri în fosa iliacă dreaptă, alternanțe de constipație și diaree;

— constipații stîngi de obicei spastice, neînsoțite de simptome generale, dar cu manifestări dureroase locale și cu complicații anorectale, frecvent întîlnite în dolicomegacolon și în colonul iritabil;

— constipații rectale (dischezia rectală) determinate de ștergerea reflexului rectal de defecație sau hipertonia sfincterului anal, bogate în manifestări și complicații anorectale (hemoroizi, fistule, eritem parietal etc.)!

— constipații transverse, foarte rare ca localizare exclusivă, sînt mai frecvent prezente ca asociere în cadrul colonului iritabil, în care co-

lonul descendent și sigmoid au rol primordial.

**În concluzie:** constipația cronică este frecventă în ultimele decade, ca efect al schimbării mediului de viață și de alimentație, atît în țările industrializate, cît și în cele în curs de dezvoltare. Constipația cronică este cel mai frecvent habituală, datorită schimbării modului de viață și a detaliilor intime ale fenomenului de defecație. Departe de a fi o problemă banală, această situație este responsabilă de numeroase manifestări locale, abdominale sau în sfera anorectală, precum și de unele manifestări generale, atribuite hiperabsorbției unor derivați rezultați din acțiunea florei microbiene, asupra constituenților proteici și hidrocarbonați. Printre aceștia indolul, scatolul, fenolul etc., sînt incriminați în instalarea anorexiei, cefaleei, manifestărilor alergice, tulburărilor psihice, vertijelor, durerilor osteo-articulare, limbii saburale, insomniilor etc. Nu toți autorii sînt însă de acord cu această concepție, unii atribuind manifestările generale abuzului de laxative, alții bolii de bază ce determină constipația (constipația secundară), alții unor afecțiuni intercurrente sau activării unor afecțiuni premergătoare constipației.

Noi cercetări privind dinamica anorectală și colonică, mecanismele implicate în staza colonică, rolul factorilor neuropsihici și hormonalți etc., vor duce fără îndoială la concluzii terapeutice fundamentate științific, bazate în special pe date fiziopatologice.

### Bibliografie selectivă

1. ARHAN P., PELLERIN D. — *Gaz. méd. Fr.*, 1977, 12, 1289.
2. BURKITT D. P., WALKER A. R. P., PAINTER N. S. — *Lancet*, 1972, ii, 1408.

3. CASSANO C., TORSOLI A. — *Gut.*, 1968, 9, 325.
4. CORAZZIARI E., DANI S., POZZESERE C., ANZINI F., TORSOLI A. *Rendic Gastroent.*, 1975, 7, 67.
5. DUTHIE H. L. — *Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, MTP Press, Lancaster, 1978.



6. FILIPPI M. — *Concours méd.*, 1970, 6, 1259.
7. FRENCKNER S. — *Gut.*, 1975, 16, 638.
8. LEVRAT M., TRUCHOT N. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1978, 43, 3837.
9. NURCOMBE B. — *Med. J. Aust.*, 1972, 2, 1178.
10. PACE F. L. — *J. Anat.*, 1968, 103, 289.
11. POPPO E., DERCIVNIAN M., CATTAN D. — *Arch. franç. Mal. Appar. Dig.*, 1972, 1—2, 79.
12. RITCHIE J. A., TRUELOVE S. C., ANDREW G. N., TUCKEY M. S. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 697.
13. WALLER S. J., MISIEWICZ J. J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1972, 7, 93.

## Importanța intestinului gros pentru digestie și absorbție

Datele de fiziologie și cele asupra structurii intestinului gros permit presupunerea că ablațiile totale sau parțiale ale acestui segment nu vor produce alterări ale proceselor de digestie și absorbție ale diversilor principii alimentari, deoarece aceste procese sînt aproape total terminate pînă la valva ileocecală, dar pot provoca tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice. Aceste presupuneri sînt confirmate de chirurgia de exereză a colonului.

Colectomia totală, asociată sau nu cu ablația rectului, este indicată în unele boli care afectează porțiuni întinse de colon (polipoza familială, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn), iar hemicolectomiile dreaptă sau stîngă se practică obișnuit pentru neoplasme colonice. Diversele colostomii temporare sau definitive (cecostomia, transversostomia, sigmoidostomia) realizează de asemenea scoaterea din funcție a unor segmente colonice mai mult sau mai puțin întinse, cu consecințe asemănătoare cu cele ale intervențiilor radicale (1). Compararea cantității și compoziției excretelor recoltate de la pacienții care au suferit ablații parțiale sau totale de colon cu cele ale scaunului normal, permite deducții asupra funcțiilor colonului. Cu toate că aceste concluzii sînt supuse la o serie de critici justificate, ele au fost confirmate de cercetările clinice și experimentale (1).

### Colectomia totală

Colectomia totală cu ileostomie cutanată sau anastomoză ileo-rectală realizează tabloul fiziopatologic complet al absenței colonului. Pacienții care au suferit o asemenea intervenție prezintă un bilanț nutrițional de obicei normal și, în afara efectelor psihologice ale purtării unui sac la nivelul ileostomiei, au o viață socială și profesională normală. Digestia și absorbția diverselor alimente se desfășoară normal și, ca urmare, prin ileostomie se elimină zilnic sub 2 g N (în medie 1 g), sub 4 g lipide (în medie 2,2 g), iar la examenul microscopic al scaunului nu se găsesc cantități anormale de amidon, în schimb, sînt prezente în mare cantitate reziduuri fibroase nedigerabile de fructe și zarzavaturi, care obișnuit sînt digerate în colon sub acțiunea enzimelor bacteriene. Scaunul ileostomizaților are culoare variabilă de la galben la verde, în funcție de gradul de oxidare a bilirubinei, prin excreta eliminîndu-se zilnic în medie 86 mg bilirubină și 18 mg urobilinogen (1). Mirosul scaunului ileostomizaților este asemănător celui al alimentelor care au stagnat mai mult în stomac, ca urmare a unui anumit grad de fermentație a reziduurilor glucidice și este mai acid decît scaunul normal, avînd pH mediu 6,3.

Ileostomizații au o mare toleranță alimentară, putînd ingera diverse

alimente fără a avea tulburări digestive. Doar sucul de prune, care conține o substanță laxativă (difenilisatina), varza fiartă și bananele sînt tolerate mai greu, provocînd creșterea volumului și greutatea uscate a scaunelor (9).

Colectomia totală provoacă însă anumite tulburări hidro-electrolitice, obișnuit compensate, care favorizează instalarea de deshidratări și acidoze metabolice, atunci cînd survin pierderi hidro-electrolitice suplimentare (febră, accentuarea diareei etc.). Cei mai mulți pacienți care au suferit colectomii totale au un scaun lichid păsos, cu greutate medie de 500 ml/24 ore și conținut hidric mai ridicat decît cel al scaunului normal (în medie 92% față de 87%). Eliminările electrolitice diferă foarte mult de cele din scaunul normal (4). Astfel, debitul zilnic de  $\text{Na}^+$  prin fecale la ileostomizați a fost în medie de 55 mEq, cu variații, paralele cu greutatea scaunului, între 30 și 95 mEq (normal 1—6 mEq), iar concentrația  $\text{Na}^+$  pe litru de apă fecală a fost de 115 mEq, cu variații limită 100—230 mEq. Debitul zilnic de  $\text{K}^+$  la ileostomizați a fost în medie de 4 mEq (cu variații între 3—6 mEq), față de 8—16 mEq în scaunul normal, iar concentrația  $\text{K}^+$  pe litru de apă fecală a fost 8 mEq. Debitul zilnic de  $\text{Cl}^-$  a fost de 20 mEq (cu variații între 15—30 mEq) față de 1—2,5 în scaunul normal, iar concentrația medie pe litru de apă fecală 45 mEq. Diferența mare între eliminările fecale de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  se datorează eliminărilor crescute ale altor anioni ( $\text{HCO}_3^-$  acizi organici). Debitul zilnic mediu de  $\text{Ca}^{2+}$  a fost la ileostomizați 18 mEq (cu variații între 4—24), comparativ cu 1,5—3 mEq în scaunul normal, debitul de  $\text{Mg}^{2+}$  a fost de 8 mEq (cu variații între 7—9 mEq), față de 3—5 mEq

în scaunul normal, iar debitul fosfaților a fost de 150 mg (cu variații între 120—200 mg).

Pierderile hidro-electrolitice fecale sînt compensate de rinichi, volumul urinar la ileostomizați fiind cu aproximativ 500 ml mai redus decît la normali și avînd un conținut minim de  $\text{Na}^+$ . Dacă în condiții fiziologice prin urină se excretă 98% din totalul eliminărilor sodate și prin fecale numai 2%, la ileostomizați situația se inversează și în medie 91% din pierderile sodate se face prin fecale și 9% prin urină. Această modificare este consecința hiperaldosteronismului secundar hipovolemiei, dovadă fiind raportul urinar  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  care are valori 1,5—2. Reducerea hiperaldosteronismului prin perfuzia unei soluții de NaCl, care restabilește volumul lichidelor extracelulare, mărește mult excreția de apă și  $\text{Na}^+$  prin ileostomie (a se vedea „Funcția de transport hidro-electrolitic“) și tinde să readucă spre normal valoarea raportului urinar  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (7). Administrarea unei cantități duble de apă față de aportul obișnuit provoacă la ileostomizați creșterea corespunzătoare a diurezei, dar nu modifică scaunele (8). Cercetările cu Na marcat izotopic au demonstrat că la ileostomizați *pool-ul* sodiului este mai mic decît la normali și, deci, că la acești pacienți există o depleție sodată. Creșterea aportului de sare la ileostomizați produce creșteri corespunzătoare ale greutății scaunelor și ale pierderilor sodate prin fecale.

În locul  $\text{Na}^+$ , care se reține la ileostomizați, se elimină prin urină în exces un alt cation și anume amoniul ( $\text{NH}_4^+$ ), sintetizat în cantități ridicate din cauza acidozei hipercloremice. Deoarece alimentația aduce cantități aproape egale de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , iar prin scaun se pierd cantități mai mari de  $\text{Na}^+$  decît de



$\text{Cl}^-$ , atît timp cît diureza este păstrată rinichiul va elimina o urină acidă și cu un conținut crescut de  $\text{Cl}^-$ , iar scăderea diurezei va fi urmată de instalarea unei acidoze hiperclorémice. Administrarea de  $\text{NaCl}$  și de  $\text{NaHCO}_3$  la ileostomizați cu oligurie și acidoză hiperclorémică nu a modificat diureza și nici acidoza, dar a mărit debitul fecal (10). Urina foarte acidă și foarte concentrată favorizează precipitarea acidului uric, explicînd frecvența crescută a litiazei urice la ileostomizați.

La un număr redus de ileostomizați debitul zilnic de materii fecale depășește 1 l (ileostomizați cu debit crescut), la același regim alimentar pierzînd mai multă apă și sodiu și, ca urmare, fiind mai frecvent în depleție sodată și acidoză hiperclorémică și avînd un risc crescut pentru instalarea de tulburări severe hidroelectrolitice, infecții intercurrente și alte complicații. Pentru explicarea debitului fecal crescut au fost invocate trei cauze. Una dintre ele, o greșeală de tehnică chirurgicală constînd în expunerea la nivelul ileostomiei cufanate a unui fragment de peritoneu, a fost înlăturată, consecutiv scăzînd foarte mult frecvența ileostomiilor cu debit crescut. O altă cauză este asocierea colectomiei totale cu rezecția unui segment de ileon terminal, necesară mai ales în boala Crohn. Colectomiile totale în care s-au rezecat numai 5 cm din ileonul terminal au avut debit fecal obișnuit (în medie 500 ml), cele care au necesitat reacții de peste 30 cm ileon terminal au avut debit fecal crescut, iar cele cu rezecții ileale între 5 și 30 cm au avut debit fecal variabil. Variațiile menționate se datorează suprimării acțiunii aldosteronului, care exercită efecte maxime la nivelul ileonului terminal și al colonului proximal. În sfîrșit, uneori debitul fecal crescut după

ileostomie este consecința afecțiunii care a necesitat intervenția, fiind cunoscută alterarea absorbției apei și electroliților din intestinul subțire la pacienții cu boală Crohn.

Cercetările imunobiologice au precizat că ecologia bacteriană la ileostomizați diferă atît de cea a ileonului normal cît și de cea a cecului normal (6). Excretele ileostomizaților conțin în medie  $10^{-6}$ — $10^{-7}$  germeni/ml, de 80 ori mai mult decît ileonul normal, dar de 25 ori mai puțin decît scaunul normal, ca urmare a lipsei bacteroizilor anaerobi caracteristici florei colonice. Similar ileonului normal, flora ileostomizaților este constituită în părți egale din germeni aerobi și anaerobi, germeii prezenți fiind aproape aceiași ca la normali, excepție făcînd doar lactobacilii aerobi și anaerobi care la ileostomizați sînt de aproximativ 2 500 ori mai numeroși decît în ileonul normal. S-au evidențiat și anumite diferențe în funcție de tipul ileostomiei, la cel cu anastomoze ileo-rectale numărul germenilor din ileon fiind mai mare și conținînd de 40 ori mai mulți anaerobi, mai ales bacteroizi, ceea ce face ca scaunul ileostomizaților să semene mai mult cu scaunul normal (11).

Modificările volumului și compoziției scaunelor, tulburările eliminărilor hidro-electrolitice și ecologia bacteriană a ileonului nu se modifică în timp după colectomiile totale, deoarece după aceste intervenții nu are loc o adaptare colonică morfolologică și nici funcțională.

### Hemicolectomiile drepte și stîngi

Hemicolectomiile drepte și stîngi au fost mai puțin studiate comparativ cu colectomia totală. Cu toate că este bine stabilit că hemicolectomia

dreaptă determină frecvent diaree care persistă la jumătate din pacienții operați (5), este destul de greu de precizat, pe baza puținelor studii existente în literatură, rolul ablației colonului proximal și cel al rezecției ileale în patogenia diareei. Se menționează totuși că la pacienții cu hemicolectomie dreaptă volumul fecalelor depinde de lungimea colonului rezecat și mai puțin de întinderea rezecției ileale. Se admite în general că hemicolectomia stângă nu provoacă tulburări ale dinamicii intestinale sau ale scaunului. Unii autori au observat la pacienți care au suferit o hemicolectomie dreaptă sau stângă nevoia imperioasă a defecației, care face ca numărul scaunelor să ajungă la 4—6 pe zi, fără a fi vorba de o diaree propriu-zisă. În schimb, la unii pacienți cu hemicolectomie stângă s-a semnalat constipație.

## Colostomiile

Colostomiile au fost și mai puțin investigate. Studiindu-se comparativ excretele prin cecostomie și transversostomie, s-a constatat că în primul caz se elimină zilnic aproximativ 500 ml excrete conținând 25 mEq Na<sup>+</sup> (concentrație 50—

60 mEq/l) și 20 mEq K<sup>+</sup> (concentrație 40 mEq/l), în timp ce în al doilea caz s-au eliminat doar 200—300 ml conținând 4—10 mEq Na<sup>+</sup> (concentrație 20—30 mEq) și 20 mEq K<sup>+</sup> (concentrație 100 mEq/l), diferențele fiind consecința proceselor de absorbție hidro-electrolitică care au loc în colon până la nivelul unghiului splenic (sediul transversostomiei).

Studiile microbiologice (3, 11) au arătat că în excretele recoltate prin transversostomie numărul total al germenilor a fost de 100 de ori mai scăzut decât în scaunul normal, datorită scăderii anaerobilor și în special a bacterioizilor, dar depășea de 10 ori pe cel al germenilor din excretele ileostomizaților. La cei cu transversostomie scaunul conținea de 10 ori mai puțini anaerobi comparativ cu scaunul normal, dar rezultatele au fost foarte dispersate (3).

Aceste rezultate, obținute la pacienții cu rezecții mai mult sau mai puțin întinse de colon, demonstrează că partea proximală a colonului are rol în terminarea absorbției apei și electroliților, iar partea distală a colonului este doar un rezervor în care se stochează fecalele până la evacuarea lor.

## Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. Doin Editeurs, Paris, 1980, p. 128—138.
2. CUMMINGS J. H., JAMES W. T. P., WIGGINS H. S. — *Lancet*, 1973, i, 344.
3. FINEGOLD S. M., SUTTER V. L., BOYLE J. D., SHIMADA K. — *J. Inf. Dis.*, 1970, 122, 376.
4. GALLAGHER N., HARISON D., SKYRING A. — *Gut*, 1962, 45, 1720.
5. GENDRE J. P., LEQUINTREE Y. — *Nouv. Presse Méd.*, 1974, 3, 2149.
6. GORBACH S. L., NAHAS L., WEINSTEIN L. — *Gastroenterology*, 1967, 53, 874.
7. HILL G. L. — *Ileostomy*. Ed. Grune and Stratton, New York, 1976.
8. KRAMER P. — *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1710.
9. KRAMER P., KEARNEY M., INGELFINGER F. J. — *Gastroenterology*, 1962, 42, 535.
10. LAMBLING A., BERNIER J. J., LORMEAU G., LOIZEAU E., LEQUINTREE Y. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1961, 50, 1305.
11. LEVINE S. M., GALLAND M., HERSCH T., WYSHAK G., SPIRO H., FLOCH M. — *Amer. J. Dig. Dis.*, 1970, 15, 523.



# INDEX ALFABETIC

## A

Absorbția apei și electroliților din intestinul subțire 535  
 — bicarbonatului din intestinul subțire 541  
 — calciului din intestinul subțire 543  
 — clorului din intestinul subțire 540  
 — fierului din intestinul subțire 542  
 — magneziului din intestinul subțire 546  
 — oligoelementelor din intestinul subțire 546  
 — potasiului din intestinul subțire 541  
 — sărurilor biliare și circulația enterohepatică 546  
 — sodiului din intestinul subțire 538  
 — vitaminelor hidrosolubile din intestinul subțire 530  
 — — liposolubile din intestinul subțire 529  
 Acalazia esofagiană 110  
 Accelerarea evacuării gastrice 329  
 Acetilcolina 201  
 — și funcțiile gastrice 204  
 — — reglarea motilității gastrice 208  
 — — secreția de factor intrinsec 208  
 — — — — pepsină 207  
 Acidul ascorbic 534  
 — folic (pteroilglutamic) 534  
 — pantotenic 532  
 Acinii hepatice 393  
 — salivari 57  
 Activarea anhidrazei carbonice prin acetilcolină 212  
 — directă a anhidrazei carbonice 239  
 ACTH și endorfinele 594

Activitatea bioelectrică a colonului 664  
 — mecanică a colonului 666  
 — — — —, mișcările antiperistaltice 668  
 — — — —, — de segmentare 666  
 — — — —, — — de transport în masă 668  
 — — — —, — peristaltice 667  
 Acțiunile fiziologice și farmacologice ale acetilcolinei 203  
 Acțiuni hormonale asupra glandelor salivare 76  
 Agenții umorali care reglează secreția și motilitatea gastrică 201  
 — — — — — — — —, acetilcolina 201  
 — — — — — — — —, gastrina 215  
 — — — — — — — —, histamina 225  
 — — — — — — — —, prostaglandinele 245  
 Anatomia funcțională a ficatului și căilor biliare 385  
 — — — glandelor salivare 57  
 — — — intestinului gros 653  
 — — — intestinului subțire 491  
 — — — pancreasului 440  
 — — — stomacului 130  
 Anemiile la bolnavii operați de stomac 367  
 Anhidraza carbonică din sucul gastric 156  
 Anticolinergicele 204  
 Asocierea hiperparatiroidismului cu S.Z.-E. 321  
 — S.Z.-E. cu adenomatoza endocrină multiplă de tip I (AEM I) 319  
 — — — nesidioblastoza 320

Atonia gastrică 326  
 — — cronică 327  
 — —, dilatația gastrică acută 327  
 — —, vagotomia 327  
 Atrezie biliară congenitală 424  
 Atrofia gastrică 264

## B

Bariera mucoasei gastrice la H<sup>+</sup> 162  
 — — — — Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup> 164  
 — — — — și implicațiile ei în patogenia și terapia gastritelor și a ulcerului 165  
 Big big gastrina 216  
 Biosinteza histaminei 225  
 — și degradarea acetilcolinei 202  
 Boala Caroli 424  
 — celiacă și hormonii gastrointestinali 639  
 — cu țesut conjunctiv amestecat 116  
 Boli musculare 117  
 — —, miastenia gravă 117  
 — —, miotonia distrofică Steinert 117  
 — —, miopatia oculară 117

## C

Canalul accesoriu Santorini 443  
 — cistic 402  
 — coledoc 399  
 — hepatic comun 399  
 — Wirsung 443  
 Cancerul canalului hepatic comun 423  
 — pancreatic 482  
 — —, evoluție clinico-biologică 483  
 Caracterele clinice ale vârsăturilor 334  
 Carcinomul pancreatic 482  
 Cardiospasmul 110, 351

Cauzele SMED 599

Celulele A enteroglucagon  
sau celulele A like (ce-  
lulele A.L.) 138

— D 138

— enterocromafine  
(celulele E.C.) 137

— like (celule E.C.L.)  
137

— caliciforme din mucoa-  
sa intestinală 496

— endocrine din mucoasa  
intestinală 497

— — — — —, celulele D  
498

— — — — —, — entero-  
cromafine 498

— — — — —, — G 499

— — — — —, — I 498

— — — — —, — „L”

(Larger) 498

— — — — —, — „S”

(Smaller) 498

— intestinale cu platou  
striat 494

— Paneth 497

Centrul deglutiției 94

Chimodenina 460

Chisturile pancreatice 481

Ciancobalamina 532

Ciclurile masticatorii 30, 31

Cimentul 47

Cinetica celulară a epiteli-  
ului gastric în gastrita  
cronică 266

— reînnoirii epiteliului in-  
testinal 501

Circulația enterohepatică  
546

Ciroza biliară primitivă  
423

Clasificarea etiologică a  
constipațiilor 696

— etiopatogenetică a  
SMED 599

Colangita cronică destruc-  
tivă nonsupurativă 423

— supurată 423

Colecistita acută 434

Colecistitele cronice 435

Colecistokinina — Pancre-  
ozimina 456

— acțiuni fiziologice 459

Colecistozele 435

—, colesterolaza 435

—, diverticuloza intramu-  
rală 436

Colectoarele limfatice pan-  
creatice 444

Colectomia totală 697

Colestaza extrahepatică 419

— intrahepatică 420

— izolată 421

Colestaza mecanică intra-  
hepatică 423

— medicamentoasă 421

— multifactorială 422

— recurentă benignă 421

— — de sarcină 421

— simplă din infecții 421

— sugarului 422

Colestaze tranzitorii 422

Colostomiile 700

Complicațiile organelor de  
vecinătate în interven-  
țiile chirurgicale gastro-  
duodenale 371

— după intervenții chi-  
rurgicale gastro-duode-  
nale 349

— — — — —, imediate  
349

— — — — —, tardive 354

Compoziția bilei 403

— —, acizii biliari 403

— —, colesterolul 405

— —, fosfolipidele 405

— —, pigmentii biliari 406

— —, electrolitică a sucului  
pancreatic 445

— și mecanismele secreției  
salivare 60

— — — — — sucului gastric  
145

— — — — — pancreatic  
444

Concepții patogenetice în  
ulcerul gastric 286

— — — — —, teoria imu-  
nologică 290

— — — — —, — hipera-  
cității 286

— — — — —, — refluxu-  
lui biliar 287

— — — — —, — stazei  
antrale 287

— — — — —, — unifica-  
toare 289

Constipațiile, clasificare e-  
tiologică 696

—, etiopatogenie 691

Controlul activității moto-  
rii a esofagului distal și  
a sfincterului distal 98

— — —, factorii neurali  
99

— — —, — miogenici 98

— — —, — umorali 102

Conținutul proteic al suc-  
ului pancreatic 445

— — — — —, enzimele  
glicolitice 449

— — — — —, — lipoliti-  
ce 447

— — — — —, — proteo-  
litice 445

Corelația funcțională din-  
tre secreția și evacua-  
rea gastrică 200

Corionul mucoasei stoma-  
cului 132

Criptele Lieberkühn 507

## D

Defecația 687

Deglutiția la sugar și co-  
pil 91

— 83

—, unde peristaltice pri-  
mare 87

—, — — secundare 88

—, — — terțiare 88

Dentina 47

Dentiția permanentă 46

Dereglaarea mecanismelor  
duodenale de control și  
neutralizare a secreției  
gastrice acide 299

Dermatomiozitele și poli-  
miozitele 116

Diareea 615

— după intervențiile chi-  
rurgicale gastro-duode-  
nale 363

Digestia intestinală 490,  
509

— —, difuziunea facilitată  
510

— —, — pasivă 510

— —, — intestinală 490

— —, etapa extracelulară  
490

— —, — intracelulară 490

— —, — membranară 490

— —, transportul activ 510

— și absorbția acizilor nu-  
cleici din intestinul sub-  
țire 523

— — — glucidelor la ni-  
velul intestinului sub-  
țire 512

— — — lipidelor din in-  
testinul subțire 523

— — — — —, coles-  
terolesteraza 525

— — — — —, lipa-  
za pancreatică 525

— — — — —, — — —  
BSDL 525

— — — — —, — — —  
proteinelor din in-  
testinul subțire 518

Dinamica eliberării și in-  
hibiției secreției de gas-  
trină în reglarea secre-  
ției gastrice acide 223

Disbioza intestinală 605

Discalazia 113



Disfagia 351  
 Disfuncția sfincterului superior al esofagului 106  
 Disfuncțiile esofagiene de cauză dinamică 109  
 — — — — — mecanică 107  
 Diverticuli esofagieni 108  
 — —, de pulsiune 108  
 — —, de tracțiune 109  
 Diverticulul epifrenic 109  
 — faringo-esofagian (Zenker) 108  
 Ducturile salivare 58

## E

Efectele biologice ale prostaglandinelor asupra tractului gastro-intestinal 247  
 — fiziologice ale gastrinei 218  
 — histaminei asupra secreției gastrice 229  
 — — — — — acide 230  
 Efectul acetilcolinei asupra secreției gastrice acide 205  
 — — — pancreasului exocrin 218  
 — histaminei asupra secreției de factor intrinsec 232  
 — — — — — pepsină 218, 232  
 — trofic al gastrinei 219  
 Eficiența masticăției 33  
 Elaborarea bilei 407  
 Eliberarea acetilcolinei la nivel gastric 204  
 — gastrinei 219  
 — —, distensia gastrică 220  
 — —, stimularea alimentară 221  
 — —, — umorală 221  
 — —, — vagală 220  
 Endorfinele 594  
 Enterocitele 494  
 Enzimele din secreția gastrică 153  
 — — — — —, grupa I de pepsinogeni (pg I) 153  
 — — — — —, — II de pepsinogeni (pg II) 154  
 — glicolitice pancreatice 449  
 — lipolitice pancreatice 447  
 — proteolitice pancreatice 445  
 Epiteliul superficial gastric (epiteliul de acoperire) 131  
 Eructațiile 350

Esofagita de reflux 355  
 Etapa bucală a deglutiției 83  
 — buco-faringo-esofagiană a digestiei 21, 25  
 — esofagiană a deglutiției 86  
 — faringiană a deglutiției 83  
 — gastrică a digestiei 21  
 — intestinală a digestiei 22  
 Etiologia gastritelor acute 252  
 — — cronice 260  
 — pancreatitei acute 468  
 — — cronice 475  
 Etiopatogenia constipațiilor 691  
 — ulcerului duodenal 292  
 — ulcerului gastric 279  
 Evacuarea bilei 412  
 — stomacului 172  
 Evoluția clinico-biologică a pancreatitei acute 474  
 — — — — — cronice 478  
 Expresia clinică a mecanismelor SMED 619  
 Exsudația intestinală 613

## F

Factorii de agresiune în ulcerul duodenal 292  
 — — — — — apărare ai mucoasei duodenale 303  
 — — — — — mucoasei gastrice la bolnavii cu ciroză hepatică 309  
 Factorul de creștere a nervilor 64  
 — intrinsec din secreția gastrică 159  
 Farmacologia motricității gastrice 331  
 — — —, anticolenergicele 331  
 — — —, inhibitorii receptorilor de tip  $H_2$  331  
 Fazele secreției gastrice 182  
 — — pancreatice 463  
 — — —, secreția pancreatică bazală 463  
 — — —, sistarea secreției pancreatice 465  
 Fenomenele asociate vărsăturii 335  
 Fibroza chistică a pancreasului 479  
 Fistulele postoperatorii 353  
 Fiziologia intestinului gros 658

— — subțire 506  
 Fiziopatologia colestazei 417  
 — constipațiilor 690  
 — deglutiției 105  
 — diskineziilor biliare 433  
 — funcției excretorii a pancreasului exocrin 466  
 — gastritelor acute 252  
 — — cronice 259  
 — hormonilor gastro-intestinali 630  
 — inflamațiilor biliare 434  
 — litiazei biliare 424  
 — masticăției 53  
 — motricității gastrice 326  
 — secreției biliare 416  
 — — gastrinei 311  
 — — salivare 78  
 — sindromul de malabsorbție de etiologie digestivă 598  
 — stomacului operat 338  
 — ulcerelor gastro-duodenale 277  
 — ulcerului hepatogen 306  
 Flora intestinală 679

Formele moleculare, heterogenitatea, semnificația biologică și metabolismul gastrinei 216

Funcția absorbivă după intervenții gastro-duodenale 348  
 — biliară după intervenții gastro-duodenale 347  
 — de apărare a intestinului 559  
 — — de transport hidroelectrolitic a intestinului gros 658  
 — motorie a intestinului gros 664  
 — — — — — subțire 550  
 — pancreatică după intervenții gastro-duodenale 347  
 — secretorie a intestinului gros 663  
 — — — — — subțire 507  
 Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului gros 661  
 — — — — — — — — — — subțire 508  
 — mucusului gastric 158

## G

Gastrectomia parțială (rezeckia gastrică) 339  
 — totală 375

Gastrectomiile parțiale 379  
 Gastrina 215  
 — mare (G-34) 217  
 — mică (G-17) 217  
 — și rezecția intestinală 324  
 Gastrinemia serică în ulcerul gastric 283  
 Gastrita atrofică 263  
 — — profundă 376  
 — cronică, nefropatiile cronice și insuficiența renală cronică 276  
 — — postoperatorie 354  
 — — și anemia pernicioasă 274  
 — — — carcinomul gastric 275  
 — — — diabetul zaharat 275  
 — — — ulcerul gastro-duodenal 275  
 — superficială 262  
 Gastrizina și catepsina gastrică 156  
 Gazele intestinale 676  
 Gelatinaza gastrică 156  
 Glandele antro-pilorice 135  
 — Brunner 500, 507  
 — cardiale 132  
 — Lieberkühn 499  
 — oxintice 133  
 — parietale ale mucoasei bucale 59  
 — parotide 59  
 — sublinguale 59  
 — submaxilare 59  
 Glucagonul 460

## H

Hemicolectomiile drepte și stîngi 699  
 Hepatita alcoolică acută forma colestatică 423  
 Hepatitele acute virotice formă colestatică 423  
 — colestatice 422  
 — medicamentoase colestatice 422  
 Hepatocitul 386  
 Hepatomegalia 372  
 Hipergastrinemii cu hiperaciditate 311  
 — — hipoaciditate 322  
 Hipersecreția gastrică acidă 293  
 — — —, creșterea masei celulelor parietale 293  
 — — —, hipersensibilitatea celulelor parietale 294

Hipersecreția gastrică acidă, hipertrofia funcțională 294  
 — salivară 78, 79  
 Hipoglicemia postalimentară tardivă 362  
 Histamina 225  
 — și sistemul adenilatciclază-3',5'-cAMP 236  
 Hormonii gastrointestinali 572  
 — —, ACTH și endorfinele 594  
 — —, bombesina 586  
 — —, glucagonul intestinal 595  
 — —, motilina 584  
 — —, neurotensina 578  
 — —, peptidul gastric inhibitor 580  
 — —, polipeptidul intestinal vasoactiv 579  
 — —, — pancreatic 460, 583  
 — —, somatostatina 460, 588  
 — —, substanța P 577  
 — —, adaptarea intestinului după rezecții 638  
 — — —, boala celiacă 639  
 — — —, gastritele cronice 270  
 — — —, patologia digestivă 636  
 — — —, sfincterul esofagian inferior 636  
 — — —, sindromul carcinoid 640  
 — — —, ulcerul duodenal 637

## I

Icterul postoperator 350  
 Importanța bilei pentru digestie și absorbție 438  
 — intestinului gros pentru digestie și absorbție 697  
 — — subțire pentru digestie și absorbție 641  
 — pancreasului pentru digestie și absorbție 487  
 — stomacului pentru digestie și absorbție 374  
 — — — — — gastrectomia totală 375  
 — — — — — gastrectomiile parțiale 378  
 — — — — — gastrita atrofică profundă 376  
 — — — — — vagotomiile 377

Inervația extrinsecă a stomacului 143  
 — intrinsecă a stomacului 141  
 — ficatului și a căilor biliare 402  
 — intestinului gros 656  
 — — subțire 504  
 — pancreasului 444  
 — rectului 657  
 — vegetativă a glandelor salivare 60  
 Infecțiile biliare 372  
 Inhibitorii colinesterazici 203  
 Inhibiția chimică a eliberării de gastrină 222  
 — secreției de gastrină 221  
 Insuficiența pancreatică 371  
 Interacțiunile acetilcolinei cu alți secretagogi 212  
 — histaminei cu secretagogii 240  
 Intestinul subțire 491  
 Ipoteza activării enzimatice prelungite în patogenia ulcerului gastro-duodenal 304  
 Ipoteze asupra elaborării sucului pancreatic 451

## I

Intîrzierea evacuării gastrice 328

## J

Jejunita 355  
 joncțiunea faringo-esofagiană 85

## L

Labfermentul 156  
 Lipaza gastrică 156  
 Litiaza biliară 372  
 Litiaza pancreatică 481  
 Litogeneza calcică 432  
 —, colesterolică 425  
 — mixtă 432  
 — pigmentară 431  
 Lizozimul gastric 156  
 Localizarea tisulară a receptorilor histaminici 235  
 Lupusul eritematos sistemic 114

## M

Malabsorbția fierului 349  
 — lactozei 348



Malabsorbția lipidelor 348  
 — vitaminei D 348  
 — — B<sub>12</sub> și a acidului folic 348  
 Masticția 29  
 Materiile fecale 673  
 Mecanismele biochimice ale acetilcolinei 210  
 — de acțiune ale histaminei 232  
 — — — — unor factori etiologici ai gastritelor acute 255  
 — majore ale SMED 603  
 — — — —, deficiențele imunologice și enzimatice 604  
 — — — —, diareea 615  
 — — — —, disbioza intestinală 605  
 — — — —, exsudația intestinală 613  
 — secreției pancreatice 449  
 — — — —, secreția enzimatică 449  
 — — — —, hidro-electrolitică 451  
 — — salivare 67  
 — vărsăturilor 333  
 Megaesofagul idiopatic 110  
 Metabolismul histaminei 227  
 — mineral al dinților 49  
 Metaplazia intestinală 265  
 Metastazele canceroase în ficat 424  
 Microcirculația gastrică în ulcerul gastric 286  
 Mișcările antiperistaltice ale colonului 668  
 — de segmentare ale colonului 666  
 — — transport în masă ale colonului 668  
 — intestinului subțire 554  
 — — — —, de amestecare (de segmentare) 554  
 — — — —, peristaltice 555  
 — — — —, unde antiperistaltice 556  
 — mucoasei și ale vilozițiilor intestinale 557  
 — peristaltice ale colonului 667  
 Modificări calitative ale secreției salivare 80  
 — cantitative ale secreției salivare 78  
 Modificările biochimice celulare produse de acetilcolină 211

Modificările biochimice intracelulare produse de histamină 236  
 — funcționale gastrice în cadrul gastritelor acute 258  
 — imunologice în gastritele cronice 271  
 — — — — —, autoanticorpii gastrici în alte boli 273  
 — morfofuncționale induse de intervențiile chirurgicale gastro-duodenale 339  
 Morfologia gastritelor acute 253  
 Morfopatologia gastritelor cronice 261  
 Motilitatea bulbului duodenal 551  
 — gastrică după intervenții gastro-duodenale 345  
 — jejuno-ileală 551  
 — —, potențialele de vîrf (*spike potentials*) 553  
 — —, unde lente de depolarizare 551  
 — sfincterului ileocecal 558  
 Motricitatea esofagiană și a sfincterului distal 102  
 — gastrică 167  
 — —, evacuarea stomacului 172  
 — —, fenomene mecanice și electrice 167  
 — —, în ulcerul gastric 283  
 — —, umplerea stomacului 168  
 Mucoasa intestinală 493  
 Mucoviscidoza 479  
 Mucusul gastric 157  
 — —, glicoproteinele 157  
 Musculara mucoasei stomacului 139  
 Musculatura netedă din cele 2/3 distale ale esofagului 97  
 — striată din 1/3 proximală a corpului esofagian 97

## N

Neuropatia metabolică 372  
 Nivelul masticției alimentelor 33

## O

Ocluzia dentară 49  
 — funcțională 50  
 Orificiul superior al esofagului 96

## P

Pancreasul endocrin 442  
 — exocrin 441  
 Pancreatita acută 468  
 — —, etiologie 468  
 — —, evoluția clinico-biologică 474  
 — —, patogenie 470  
 — —, postoperatorie 350  
 — —, cronică 475  
 — —, etiologie 475  
 — —, evoluție clinico-biologică 478  
 — —, patogenie 477  
 Pancreozimina 456  
 Parodontiul 48  
 Pars digestoria 131  
 Pars egestoria 131  
 Patogenia gastritelor acute 253  
 — litiazei biliare 425  
 — pancreatitei acute 470  
 — — cronice 477  
 — ulcerului hepatogen 307  
 Patologia secreției de GIP 632  
 — — — — motilină 634  
 — — — —, neurotensină 631  
 — — — —, somatostatină 635  
 — — — — VIP 631  
 — — polipeptidului pancreatic 634  
 Pericolangita fibroasă 423  
 Peristaltismul gastric 328  
 — —, accelerarea evacuării gastrice 329  
 — —, întârzierea evacuării gastrice 328  
 Postura mandibulei 42  
 Procesul masticției 53  
 Profilul hormonal gastro-intestinal după intervenții gastro-duodenale 347  
 Proprietățile fizico-chimice ale sucului gastric 148  
 Prostaglandinele 245  
 — și ulcerul peptic experimental 250  
 Proteinele plasmatice din sucul gastric 160  
 — salivare 62  
 Pulpa dentară 48

## R

Receptorii colinergici 210  
 — —, muscarinici 211  
 — —, nicotinici 210  
 — — histaminici 232  
 Reflexele condiționate salivare 75  
 — masticatorii 41

Reflexele necondiționate salivare 71

Reflexul de coborîre a mandibulei 39  
— miotatic de ridicare a mandibulei 35

Refluxul duodeno-gastric în ulcerul gastric 283  
— duodeno-piloric 329  
— gastro-esofagian 118

Reglarea deglutiției 93

— digestiei și absorbției intestinale 570  
— endocrină a motricității gastrice 198  
— evacuării bilei 414  
— funcției de transfer a lichidelor electrolitice 686

— motorii a colonului 685

— secretorii a colonului 686

— funcțiilor gastrice 180  
— — intestinului gros 685  
— — subțire 562

— hormonală a secreției pancreatice 452  
— masticăției 34

— motilității intestinale 566

— motricității gastrice 194

— — endocrină 198

— —, nervoasă 194

— nervoasă a secreției pancreatice 460

— secreției biliare 411

— — de pepsinogen 155

— — intestinale 563

— — pancreatice 452

— —, hormonală 452

— —, nervoasă 460

— — salivare 70

Relația topografică dintre gastrita fundică și cea antrală 264

Relațiile structură-funcție ale moleculei de histamină 234

Retrodifuziunea ionilor de hidrogen 162

Renina gastrică (labfermentul) 156

Rezecția gastrică 339

— — cu gastroenteroanastomoză 467

Rezecțiile intestinale 642

— — masive 642

— — scurte 648

Rolul stomacului în digestie și absorbție 178

## S

Saliva 56

Sarcomul pancreatic 482

Sclerodermia 115

Scleroza sistemică progresivă 115

Scurtcircuitul jejuno-ileal 649

Secreția de factor intrinsec după intervenții gastro-duodenale 345

— — — în ulcerul gastric 281

— — mucus în ulcerul gastric 281

— — pepsină după intervenții gastro-duodenale 345

— — pepsinogen în ulcerul gastric 281

— gastrică acidă după gastrectomia parțială 344

— — — vagotomie 340

— — — în ulcerul gastric 280

— — — la bolnavii cu ciroză hepatică 308

— — bazală 182

— — după intervenții gastro-duodenale 340

— — postalimentară 183

— — —, faza cefalică 183

— — —, — gastrică 188

— — —, — intestinală 191

— — pancreatică bazală 463

— — salivară 56

— — paralică 75

— și compoziția bilei 403

Segmentul terminal al esofagului 88

Sfincterul esofagian distal 98

Sindromul carcinoid și hormonii gastro-intestinali 640

— de ansă aferentă 364

— postprandial precoce 361

— — tardiv (hipoglicemia postalimentară tardivă) 362

— Zollinger-Ellison 311

Sinusoidul hepatic 395

Sistarea secreției pancreatice 465

Sistemul biliar 398

— endocrin al stomacului 137

Smalțul 46

SMED, cauze 599  
113

Spasmul difuz esofagian 113  
— stomacului 327

Stimularea secreției de H<sup>+</sup> de către gastrină 218

Structura intestinului gros 653

— — subțire 492

— pepsinogenilor și a pepsinelor 155

— și biosinteza histaminei 225

Substanțele anorganice ale sucului gastric 148

— — — —, acidul clorhidric 148

— — — —, apa 152

— — — —, clorul 151

— — — —, potasiul 152

— — — —, sodiul 152

— — salivare 65

Substanțe care influențează bariera mucoasei gastrice 164

Substanțele organice ale sucului gastric 153

— — — —, enzimele 153

— — — —, factorul intrinsec 159

— — — —, mucusul gastric 157

— — — —, proteinele plasmatiche 160

— — salivare 61

— — —, glucidele 64

— — —, lipidele 65

— — —, proteinele 62

Substratul morfologic al secreției de gastrină 215

Sughitul 350

## T

Tamponarea insuficientă a acidității chimului gastric 302

Timpul de tranzit al bolului alimentar prin intestinul subțire 557

Tonusul gastric 326

— —, stomacul hiperton 326

— —, — hipoton 326

— —, — normoton 326

— și postura mandibulei 42

Transportul apei prin mucoasa intestinală 536

Tranzitul colonic 671

Tulburările etapelor bucale a deglutiției 105



Tulburările etapei esofagiene a deglutiției 107  
 — — esofagiene a deglutiției 107  
 — — faringiene a deglutiției 106  
 — excreției sucului pancreatic 481  
 — fazei intestinale a secreției gastrice în ulcerul duodenal 300  
 — funcționale în ulcerul gastric 280  
 — metabolismului fosfocalcic după operațiile gastro-duodenale 369  
 — motilității esofagiene în bolile sistemice 115  
 — — — — —, bolile musculare 117  
 — — — — —, leziuni nervoase centrale sau periferice 117  
 — — — — —, scleroza sistemică progresivă și alte collagenoze 115  
 — — gastro-duodenale în ulcerul duodenal 301  
 — nutriționale după intervenții gastro-duodenale 366  
 — primare ale motilității esofagiene 110  
 — secreției sucului pancreatic 467

Tulburările motilității gastro-duodenale, mucoviscidoza 479  
 — — — — —, pancreatita acută 468  
 — — — — —, — cronică 475  
 — — — — —, rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză 467  
 — — — — —, vagotomia tronculară 467  
 Tumoriile hormonosecre-tante 482  
 — maligne pancreatice 482  
 — pancreatice 481  
 — —, cancerul pancreatic 482  
 — —, chisturile pancreatice 481  
 — —, hormonosecretante 482  
 — — insulare cu secreție endocrină multiplă 320  
 — — maligne 482  
 Tunica mucoasă a stomacului 131  
 — musculară a stomacului 139  
 — seroasă a stomacului 140  
 — submucoasă a stomacului 139  
 Tunicile intestinului 492  
 U  
 Ulcerul peptic postopera-tor 356

Umplerea stomacului 168  
 Ureaza gastrică 156

## V

Vagotomia 322, 339  
 — selectivă și supraselec-tivă 323  
 — tronculară cu piloro-plastie 322  
 — — 567  
 Vagotomiile 377  
 Valoarea clinică a testelor secretorii și utilizarea gastrinei în scop diag-nostic 324  
 Vascularizația căilor bi-liare 402  
 — glandelor salivare 60  
 — intestinului gros 605  
 — intestinului subțire 503  
 — pancreasului 443  
 — — stomacului 140  
 — —, irigația arterială 140  
 — —, sistemul venos al stomacului 140  
 Vărsăturile 332, 350  
 —, mecanisme 333  
 Vezicula biliară 401  
 Vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) 531  
 — B<sub>2</sub> (riboflavina) 531  
 — B<sub>6</sub> (piridoxina) 531  
 — B<sub>12</sub> (ciancobalamina) 532  
 — PP 532







## IN CURIND VA APARE:

„Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii” cuprinde datele recente prezentate într-o concepție integrativă, asupra activității cardiovasculare în condiții normale și patologice. Rod al colaborării cu specialiști cu vastă experiență în domeniile cardiologiei, angiologiei și hematologiei, lucrarea sintetizează noțiuni fundamentale asupra hemodinamicii normale și a tulburărilor ei fundamentale.

Din sumar menționăm: fiziologia activității cardiace și a circulației sanguine în artere, microcirculație și vene; fiziologia circulației limfatice; circulația sanguină în anumite teritorii vasculare (pulmonar, cerebral, splanhnic, renal, tegumentar etc.); reglarea corelată a activității cardiovasculare; volemia și mecanismele ei de reglare; fiziopatologia insuficiențelor hemodinamice de origine cardiogenă sau periferică; fiziopatologia dereglărilor tensiunii arteriale; fiziopatologia circulației arteriale și venoase; fiziopatologia circulației limfatice.

Lucrarea are o adresabilitate largă, fiind destinată medicilor de toate specialitățile și studenților în medicină.





**EDITURA MEDICALĂ**